

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 2 月 5 日 (05.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/011440 A1

(51) 国際特許分類: C07D 235/30, 401/12, 401/14, 403/04, 403/12, 403/14, 405/12, 413/12, A61K 31/4184, 31/4196, 31/4245, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/496, 31/497, 31/501, 31/506, 31/5377, 31/55, A61P 1/00, 1/16, 3/00, 3/04, 3/06, 3/10

〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 深見 竹広 (FUKAMI, Takehiro) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009610

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 29 日 (29.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-220905 2002 年 7 月 30 日 (30.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

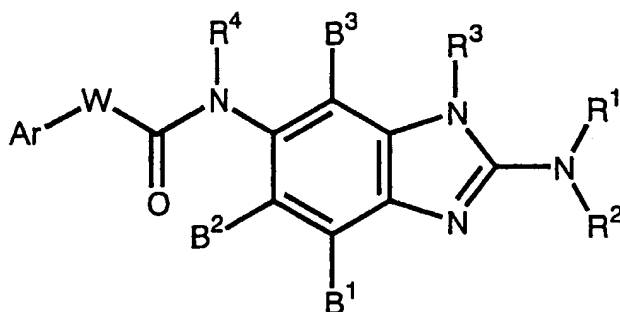
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 守谷 実 (MORIYA, Minoru) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 金谷 章生 (KANATANI, Akio) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 岩浅 央 (IWAASA, Hisashi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 石原 あかね (ISHIHARA, Akane) [JP/JP];

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTAGONIST OF MELANIN-CONCENTRATING HORMONE RECEPTOR COMPRISING BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤



[I]

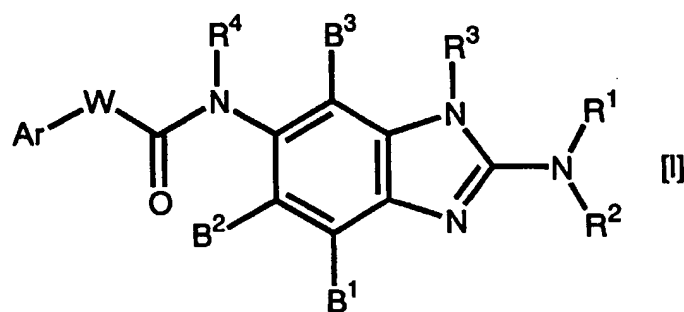
(57) Abstract: Benzimidazole derivative of the general formula: [I] wherein each of B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> and B<sup>3</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkyl; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be identical with or different from each other and represent lower alkyls, etc.; each of R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represents a hydrogen atom, etc.; W represents a 3 to 8-membered aromatic or aliphatic heterocycle, etc.; and Ar represents a substituted or unsubstituted aromatic heterocycle, etc. This compound functions as an antagonist of melanin-concentrating hormone receptor and is useful as a drug for central diseases, circulatory diseases and metabolic diseases.

/続葉有/



(57) 要約:

本発明は、一般式 [I]



[式中、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>及びB<sup>3</sup>は、水素原子若しくは低級アルキル基を表し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、低級アルキル基等を表し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、水素原子等を表し、Wは、3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環等を表し、そしてArは、置換基を有してもよい芳香族複素環等を表す。]で表されるベンズイミダゾール誘導体に関する。この化合物は、メラニン凝集ホルモン受容体の拮抗剤として作用し、中枢性疾患、循環器系疾患、代謝性疾患用の医薬品として有用である。

# 明 細 書

ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤

## 5 技 術 分 野

本発明は、医薬の分野において有用なベンズイミダゾール誘導体に関する。この化合物は、メラニン凝集ホルモン受容体拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患、生殖系疾患、呼吸器疾患、消化管疾患等の予防剤又は治療剤として有用である。

10

## 背 景 技 術

メラニン凝集ホルモン (Melanin Concentrating Hormone; 以下「MCH」と称す) は、1983年、川内らにより鮭の下垂体より初めて単離された環状のペプチドホルモン／神経ペプチドである。[ネイチャー (Nature)、305巻、321頁 (1983年)]。魚類では、メラニン細胞刺激ホルモンと機能的に拮抗して、黒色素胞内のメラニン顆粒の凝集を引き起こし、体色の変化に関与することが知られている。[インターナショナル・レビュー・オブ・サイトロジー (International Review of Cytology)、126巻、1頁 (1991年); トレンツ・イン・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム (Trends in Endocrinology and Metabolism)、5巻、120頁 (1994年)]。又、哺乳動物においては、MCHを含有するニューロンの細胞体は視床下部外側野および不確帯に局在するが、その神経線維は脳内の非常に広い範囲に投射しており [ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology)、319巻、218頁 (1992年)]、MCHは生体において種々の中枢機能を司っているものと考えられる。

25

視床下部外側野は、古くより摂食中枢として知られており、さらに近年、MC

Hのエネルギー恒常性制御への関与を示唆する分子生物学的・薬理的知見が多く蓄積してきている。すなわち、遺伝的肥満モデル動物であるob/obマウス、db/dbマウス、Ay/aマウス、Zucker fattyラットや絶食したマウスの脳内において、MCH前駆体のmRNAの発現が亢進することが報告

5 されている[ネイチャー (Nature)、380巻、243頁(1996年) ;  
ダイアベテス (Diabetes)、47巻、294頁(1998年) ; バイオ  
ケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Bi  
ochemical and Biophysical Research C  
ommunications)、268巻、88頁(2000年) ; モレキュラー・

10 ブレイン・リサーチ (Molecular Brain Research)、  
92巻、43頁(2001年)]。

MCHをラットの脳室内に急性投与すると、摂食の亢進が観察され[ネイチャー (Nature)、380巻、243頁(1996年)]、慢性投与すると、過食を伴って肥満を呈する[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデ

15 ミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイティッド・ステーツ・オブ・アメ  
リカ (Proceedings of the National Acade  
my of Sciences of the United States  
of America)、99巻、3240頁(2002年)]。さらに、MC  
H前駆体遺伝子を欠失したマウスでは、野生型マウスに比べて摂食量の低下や体

20 重当たりの酸素消費量の上昇が見られ、体脂肪の減少による低体重が観察されて  
いる[ネイチャー (Nature)、396巻、670頁(1998年)]。

反対に、MCH前駆体を過剰に発現するトランスジェニックマウスは、過食を伴う肥満とインスリン抵抗性を呈する[ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・イ

25 ンヴェスティゲーション (The Journal of Clinical  
Investigation)、107巻、379頁(2001年)]。その結  
果、MCHは、肥満形成における重要な因子であると共に、肥満をもリスク・ファ  
クターとする代謝異常疾患や呼吸器疾患への関与が示唆される。その他、MCH  
には、不安惹起作用、癲癇、記憶・学習、利尿作用、ナトリウム・カリウムの排  
泄作用、オキシトシン分泌作用や、生殖・性機能への関与などが知られている[ペ

プタイツ (Peptides)、17巻、171頁 (1996年) ; ペプタイツ (Peptides)、18巻、1095頁 (1997年) ; ペプタイツ (Peptides)、15巻、757頁 (1994年) ; ジャーナル・オブ・ニューロ  
ロエンドクリノロジー (Journal of Neuroendocrinology)、8巻、57頁 (1996年) ; クリティカル・レビューズ・イン・  
ニューロバイオロジー (Critical Reviews in Neurobiology)、8巻、221頁 (1994年) ]。

MCHは、主として中枢神経系に存在するMCH受容体を介して多様な薬理作用を惹起する。MCHの受容体としては、1型受容体 (MCH-1R又はSLC-  
1) および2型受容体 (MCH-2R又はSLT) の少なくとも2種類の受容体  
が知られている [ネイチャー (Nature)、400巻、261頁 (1999年) ; ネイチャー (Nature)、400巻、265頁 (1999年) ; バイ  
オケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (B  
iochemical and Biophysical Research  
Communications)、261巻、622頁 (1999年) ; ネイ  
チャー・セル・バイオロジー (Nature Cell Biology)、1  
巻、267頁 (1999年) ; フェブス・レターズ (FEBS Letters)、  
457巻、522頁 (1999年) ; バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル  
・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Bi  
ophysical Research Communications)、2  
83巻、1013頁 (2001年) ; ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・  
ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、276巻、20125頁 (2001年) ; プロシーディングス・  
オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイ  
テッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the  
National Academy of Sciences of the  
United States of America)、98巻、7564頁 (2  
001年) ; プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・  
サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Pro

ceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、98巻、7576頁(2001年);ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(The Journal of Biological Chemistry)、276巻、34664頁(2001年);モレキュラー・ファーマコロジー(Molecular Pharmacology)、60巻、632頁(2001年)]。

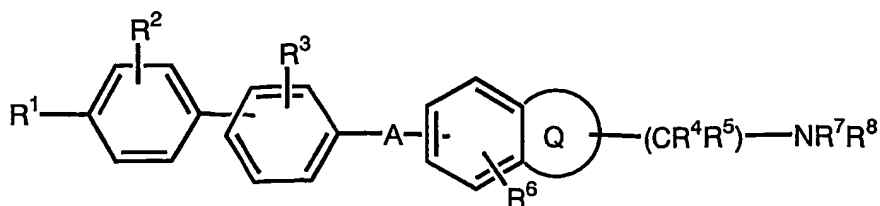
- なかでも齧歯類に観察される薬理作用は、主としてMCH-1Rを介して惹起される[ゲノミクス(Genomics)、79巻、785頁(2002年)]。
- 10 MCH-1Rの遺伝子欠損マウスにMCHを慢性投与しても過食及び肥満が観察されないことから、MCHによるエネルギー代謝制御はMCH-1Rを介して惹起されることが知られている。さらに、MCH-1Rの欠損は、マウスの活動量を亢進することが知られており[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイティッド・ステーツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、99巻、3240頁(2002年)]、行動異常を伴う中枢性疾患、例えば注意欠陥・多動性障害、統合失調症うつ病等のへの関与も強く示唆される[モレキュラー・メディシン・トゥデイ(Molecular Medicine Today)、6巻、43頁(2000年);トレンドズ・イン・ニューロサイエンス(Trends in Neuroscience)、24巻、527頁(2001年)]。

また、尋常性白斑患者の血清中にMCH-1Rに対する自己抗体が存在することが報告されている[ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション(The Journal of Clinical Investigation)、109巻、923頁(2002年)]。更に、ある種の癌細胞におけるMCH-1Rの発現が報告されており、また、MCH及びMCH-1Rの生体内の発現部位からも、癌、睡眠・覚醒、薬物依存症、消化管疾患への関与も示唆されている[バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コ

コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、289巻、44頁(2001年) ; ニューロエンドクリノロジー (Neuroendocrinology)、61巻、348頁(1995年)、エンドクリノロジー (Endocrinology)、137巻、561頁(1996年)、ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology) 435巻、26頁、(2001年) ]。

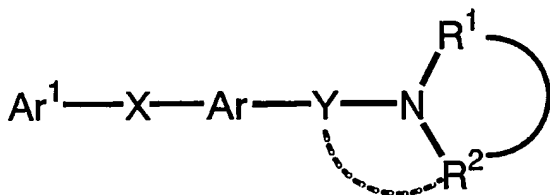
MCHの機能は、MCHがMCH受容体に結合することにより発現される。したがって、MCHの受容体結合を阻害すれば、MCHの作用発現を阻止することができる。その結果、MCHの受容体結合に拮抗する物質は、MCHが関与する各種疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用である。

本発明の化合物に類似する化合物としては、例えば特開平3-109378号、特表平10-500960号(国際公開WO95/32967号パンフレット)等が知られている。しかしながら特開平3-109378号に記載の化合物は、ベンズイミダゾールの6位にアミノ基を有しているに対し、本発明の化合物はアミド基を有する点で異なり、又、その用途も異なるものである(特開平3-109378号に記載の用途は血小板凝集抑制作用である)。一方、特表平10-500960号には、以下の化合物が開示されている。



この化合物は、5HT1D-アンタゴニスト活性を有するものであり、ベンズイミダゾール骨格を包含するものであるが、本発明の化合物とは作用メカニズム及び用途が異なるものである。そして本発明の化合物は、置換基Wの部分で上記化合物と異なる。

- 5 一方、従来公知のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤としては、例えば国際公報WO01/21577号パンフレット、国際公報WO01/82925号パンフレット、国際公報WO02/02744号パンフレット、特開2002-3370号等に記載がある。特に特開2002-3370号では、下記式の化合物がメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤として開示されている。



- しかしながらこの引例は、Ar部分が非芳香環と縮合してもよい単環式芳香環を採用することが発明の要旨であり、この発明から本発明が採用するベンズイミダゾール環を想到することはできず、更に、ベンズイミダゾール環の特定の位置に特定の置換基を配置させることにより、該化合物が優れた作用を有する趣旨の本発明に容易に到達することもできない。

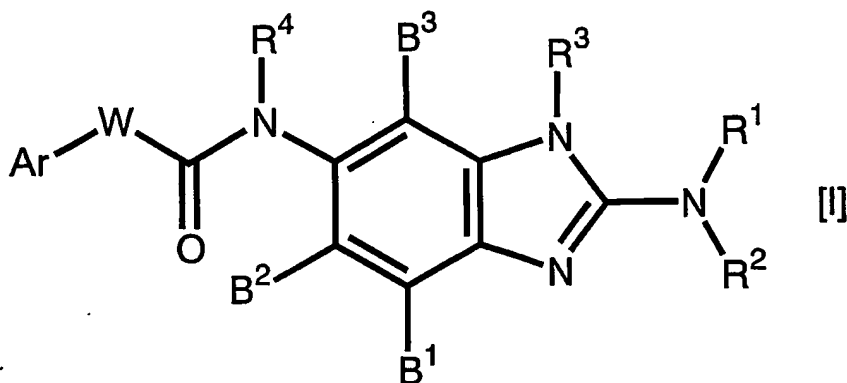
- 本発明者らは、MCH-1RへのMCHの結合を阻害する化合物を開発すべく鋭意検討を行い、1)ベンズイミダゾール骨格の2位にアルキルアミノ基を有し、且つ2)6位にアミド基を介して特定の置換基を有する、ことを特徴とするベンズイミダゾール誘導体が文献未記載の新規物質であり、又、該化合物を含む特定化合物がMCH-1R拮抗剤として有効であることを見だし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

## 発 明 の 開 示

即ち、本発明は、

- 25 (1) 一般式 [I]

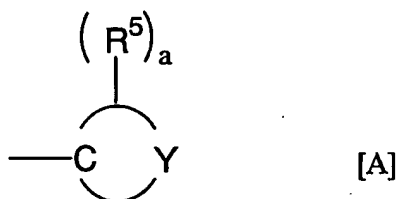




[式中、 $B^1$ 、 $B^2$ 及び $B^3$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルキルオキシ基を表し；

$R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、

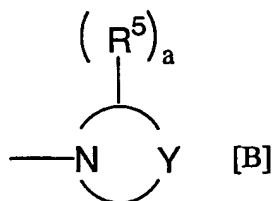
- 5      1) 水素原子、  
         2) 式 [A]



- (式中、 $R^5$ は、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を表すか、2つの $R^5$ が一緒になってオキシ基を形成する。 $Y$ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 又は $-\text{O}-$ を表す。 $R^6$ は、水素原子、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基を表す。 $a$ は、0～4の整数を表す。) で表される3～10員の脂肪族環式基、

- 15      3) グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基若しくは式 [A] で表される3～10員の脂肪族環式基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、又は、

$R^1$ 及び $R^2$ が一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに式 [B]



(式中、 $R^5$ 、Y及びaは、前記に同じである。)で表される3～10員の脂肪族含窒素複素環基を形成し、

但し、 $R^1$ 及び $R^2$ が同時に水素原子となることはなく、

- 5  $R^3$ は、水素原子又はグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、

$R^4$ は、水素原子又は低級アルキル基を表し、

Wは、2価の基であって、

- 1) 結合手、
- 10 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、又は
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基若しくはアルケニレン基を表し；

- Arは、グループ $\beta$ からなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有していてもよい、1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基を表し；

[グループ $\alpha$ ]

- ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル)アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル)低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル)アミノ基、(低級アルキルカルボニル)低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、
- 20 モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(モノ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカル

ルバモイル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基。

[グループβ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル) アミノ基、(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基、及びグループαからなる群から選択される置換基を有していてもよい5又は6員の脂肪族炭素環基若しくは複素環基。

[グループγ]

低級アルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基及び低級アルキルオキシカルボニル基。]

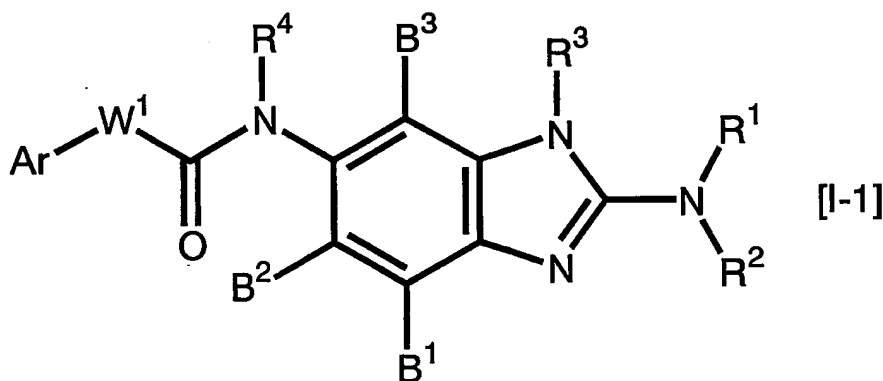
で表されるベンズイミダゾール誘導体又はその薬学上許容される塩を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤を提供する。

更に、本発明は、

(2) (1) に記載の剤を有効成分とする肥満症、糖尿病、ホルモン分泌

異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤、

(3) 一般式 [I-1]



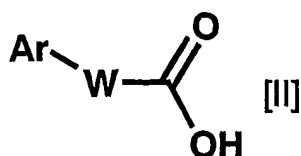
[式中、 $W^1$ は、2価の基であって、

- 1) 結合手、
- 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、又は、
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基若しくはアルケニレン基を表し、

$B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及びArは、(1)に記載のものと同義である。] で表される化合物又はその薬学上許容される塩、

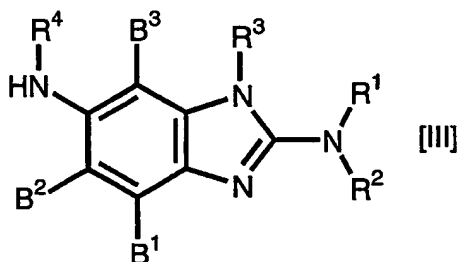
(4) (3)に記載の化合物及び医薬上許容される担体を含有する医薬組成物、

(5) 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、一般式 [II]



〔式中、Ar及びWは、前記に同じである。〕で表される化合物と一般式 [I]

5 I]



〔式中、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、前記に同じである。〕で表される化合物とを縮合する工程、を包含する方法、に関する。

以下に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

- 10 「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

「低級アルキル基」には、炭素数1～6のアルキル基、即ち炭素数1～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐鎖状のアルキル基が包含され、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-  
 15 ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-  
 20 エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級シクロアルキル基」には、炭素数3～6のシクロアルキル基が包含され、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘ  
 25 キシル基が挙げられる。

「オキシ基」は、有機化合物中の炭素原子とともにカルボニル基を形成する基を意味し、例えば、 $R^5$ の場合、2つの $R^5$ とそれらが結合する炭素原子とがカルボニル基をなす場合をいう。

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基」には、低級アルキル基  
5 又は低級アルキル基の水素原子の一部若しくは全部がフッ素原子で置換されている低級アルキル基が包含され、後者のフッ素原子で置換されている低級アルキル基としては、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、  
1, 2-ジフルオロエチル基等が挙げられる。

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基」には、酸素原子  
10 に低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が結合した基が包含され、具体的には低級アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、  
n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基等が挙げられ、又、フッ素原子  
15 子で置換されている低級アルキルオキシ基としてフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つが低級アルキル基とモノ置換した基であり、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-  
プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、sec-ブチルア  
20 ミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の2つの水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

25 「低級アルキルオキシカルボニル基」は、カルボニル基に低級アルキルオキシ基が結合した基であり、炭素数1~6のアルキルオキシカルボニル基を包含し、  
具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、n-ブチルオキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオ

キシカルボニル基等が挙げられる。

「(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基」は、アミノ基に低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルアミノ基を包含し、具体的にはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、  
5 n-プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、n-ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、n-ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子の代わりに低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的には(メトキシカルボニル) メチルアミノ基、  
10 (エトキシカルボニル) メチルアミノ基、(n-プロピルオキシカルボニル) メチルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニル基」は、カルボニル基に低級アルキル基が結合した基であり、炭素数1～6のアルキルカルボニル基を包含し、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、  
15 ピバロイル基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つが低級アルキルカルボニル基と置換した基であり、具体的にはアセトアミド基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、  
20 ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

「(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子が低級アルキルカルボニル基と置換した基であり、例えば(メチルカルボニル) メチルアミノ基、(エチルカルボニル) メチルアミノ基、  
25 (n-プロピルカルボニル) メチルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキルカルボニル基が結合した基であり、具体的にはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基の水素原子の1つが

低級アルキル基と置換した基であり、具体的にはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、*n*-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、*n*-ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

5 「ジ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基の2つの水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的にはジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジ(*n*-プロピル)カルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

10 「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的にはメチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、*n*-プロピルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基、*n*-ブチルカルバモイルアミノ基、*sec*-ブチルカルバモイルアミノ基、*tert*-ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

15 「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的にはジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、ジ(*n*-プロピル)カルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基、ジ(*n*-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(*sec*-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(*tert*-ブチル)カルバモイルアミノ基等が挙げられる。

20 「(モノ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には(モノメチルカルバモイル)メチルアミノ基、(モノエチルカルバモイル)メチルアミノ基、[モノ(*n*-プロピル)カルバモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。

「(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には(ジメチルカルバモイル)メチルアミノ基、(ジエチ



ルカルバモイル) メチルアミノ基、[ジ(n-プロピル) カルバモイル] メチルアミノ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的にはメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、n-プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、n-ブチルカルバモイルオキシ基、sec-ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にジ低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的にはジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジ(n-プロピル) カルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」は、スルホニル基に低級アルキル基が結合した基であり、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つが低級アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的にはメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的にはモノメチルスルファモイル基、モノエチルスルファモイル基、モノ(n-プロピル) スルファモイル基、モノイソプロピルスルファモイル基、モノ(n-ブチル) スルファモイル基、モノ(sec-ブチル) スルファモイル基、モノ(tert-ブチル) スルファモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基の2つの水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的にはジメチルスルファモイル基、

ジエチルスルファモイル基、ジ（*n*-プロピル）スルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基、ジ（*n*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*sec*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*tert*-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

「（モノ低級アルキルスルファモイル）アミノ基」は、アミノ基の水素原子の  
5 1つがモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には（モノメチルスルファモイル）アミノ基、（モノエチルスルファモイル）アミノ基、  
[モノ（*n*-プロピル）スルファモイル]アミノ基、（モノイソプロピルスルファモイル）アミノ基、[モノ（*n*-ブチル）スルファモイル]アミノ基、[モノ（*sec*-  
ブチル）スルファモイル]アミノ基、（*tert*-ブチルスルファモイル）アミノ基  
10 等が挙げられる。

「（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基」は、アミノ基の水素原子の1  
つがジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には（ジメチ  
ルスルファモイル）アミノ基、（ジエチルスルファモイル）アミノ基、（エチル  
メチルスルファモイル）アミノ基、[ジ（*n*-プロピル）スルファモイル]アミ  
15 ノ基、（メチルプロピルスルファモイル）アミノ基、（ジイソプロピルスルファ  
モイル）アミノ基等が挙げられる。

「（モノ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基」は、「モノ低  
級アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルスルファモイ  
ル基と置換した基であり、具体的には（モノメチルスルファモイル）メチルアミ  
20 ノ基、（モノエチルスルファモイル）メチルアミノ基、[モノ（*n*-プロピル）  
スルファモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。

「（ジ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基」は、「モノ低級  
アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルスルファモイル基  
と置換した基であり、具体的には（ジメチルスルファモイル）メチルアミノ基、  
25 （ジエチルスルファモイル）メチルアミノ基、[ジ（*n*-プロピル）スルファモ  
イル]メチルアミノ基等が挙げられる。

式Aにおける「3～10員の脂肪族環式基」としては、シクロプロピル基、シ  
クロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シク  
ロオクチル基、シクロヘプテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基

等の脂肪族炭素環基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ヘキサメチレンイミンイル基、ヘプタメチレンイミンイル基、1, 4-ジアゼパニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の脂肪族含窒素複素環基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基等の脂肪族含酸素複素環基等が挙げられる。

式Bにおける「3～10員の脂肪族含窒素複素環基」としては、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ヘキサメチレンイミン-1-イル基、ヘプタメチレンイミン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、1, 4-ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-1-イル基等が挙げられる。

グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基としては、以下のものが挙げられる。

[グループ $\alpha$ ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル)アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル)低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル)アミノ基、(低級アルキルカルボニル)低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(モノ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ

基。

又、グループ $\beta$ からなる群から選択される置換基としては、以下のものが挙げられる。

[グループ $\beta$ ]

- 5    ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、（低級アルキルオキシカルボニル）アミノ基、（低級アルキルオキシカルボニル）低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、（低級アルキルカルボニル）アミノ基、（低級アルキルカルボニル）低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基、及びグループ $\gamma$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい5又は6員の脂肪族炭素環基若しくは複素環基。

- 20    グループ $\beta$ における「5又は6員の脂肪族炭素環基若しくは複素環基」としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリジン基、ピペラジン基、ピペリジン基、モルホリン基等が例示される。

グループ $\gamma$ からなる群から選択される置換基としては、以下のものが挙げられる。

[グループ $\gamma$ ]

- 25    低級アルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基及び低級アルキルオキシカルボニル基。

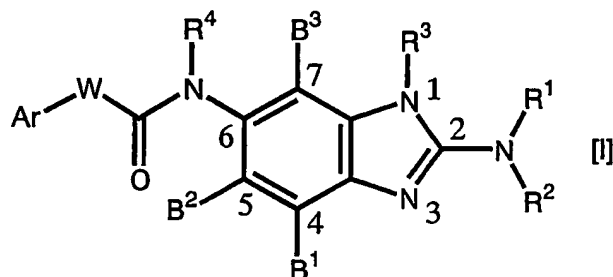
一般式 [I] で表されるベンズイミダゾール誘導体の「薬学上許容される塩」としては、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、アミノ基における酸付加塩若しくは含窒素複素環における酸付加塩、又はカルボキシル基を有する場合

合の当該カルボキシル基における塩基付加塩が例示される。

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、  
 5 ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

又、該塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノール  
 10 アミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

以下、本発明のベンズイミダゾール誘導体を更に具体的に開示するため、式[I]において用いられる各種記号につき、具体例を挙げて詳細に説明する。尚、ベンズイミダゾール骨格の位置番号を下記式のとおりとする。



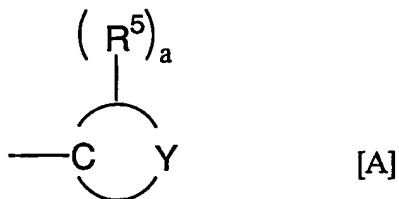
15

#### 一般式 [I] で表される化合物

一般式 [I] で表される化合物においてB¹、B²及びB³としては、各々同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルキルオキシ基が例示され、好ましくは水素原子、メチル基等が、特に水素原子が推奨され  
 20 る。

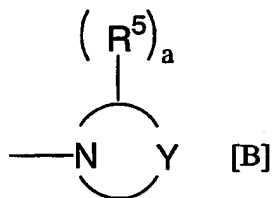
R¹及びR²としては、同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 式 [A]



(式中、 $R^5$ は、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を表すか、2つの $R^5$ が一緒になってオキシ基を形成する。Yは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 又は $-\text{O}-$ を表す。 $R^6$ は、水素原子、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、  
 5 低級アルキルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基を表す。aは、0～4の整数を表す。) で表される3～10員の脂肪族環式基、

- 3) グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基若しくは式[A]で表される3～10員の脂肪族環式基を有していてもよい低級アルキル基、又は  
 10  $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに式[B]



(式中、 $R^5$ 、Y及びaは、前記に同じである。) で表される3～6員の脂肪族含窒素複素環を形成する基、が例示される。

- 15 但し、 $R^1$ 及び $R^2$ が同時に水素原子となることはない。

- 式[A]で表される基又は式[B]で表される基において、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基として好ましくは、フルオロ基、クロロ基、水酸基、アミノ基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、メトキシカルボニルアミノ基、(メトキシカルボニル)メチルアミノ基、アセチル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、アセトキシ基、アセトアミド基、イソプロピルカルボニルアミノ基、アセチルメチルアミノ基、(メチルカルボニル)メチルアミノ
- 20

基、(イソプロピルカルボニル)メチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、ジメチルカルバモイルアミノ基、(ジメチルカルバモイル)メチルアミノ基、カルバモイルオキシ基、(ジメチルカルバモイル)オキシ基、メタンスルホニル基、メタンスルホンアミド基、スルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、ジメチルスルファモイルアミノ基、(ジメチルスルファモイル)メチルアミノ基等が例示され、より好ましくは水酸基、アミノ基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、イソプロピルカルボニル基、アセトキシ基、tert-ブチルオキシカルボニル基、メトキシカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニル(メチル)アミノ基等が推奨される。

R<sup>5</sup>として好ましくは水素原子；アセチル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等の低級アルキルカルボニル基；オキシ基等が推奨され、YにおいてR<sup>6</sup>として好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基等の低級アルキル基；アセチル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等の低級アルキルカルボニル基；メトキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基等の低級アルキルオキシカルボニル基；メタンスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基等が推奨される。

式[A]で表される具体的な3~10員の脂肪族環式基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリジン-3-イル基、1-メチルピロリジン-3-イル基、1-アセチルピロリジン-3-イル基、1-プロピオニルピロリジン-3-イル基、1-(イソプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル基、1-メタンスルホニルピロリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-アセチルピペリジン-4-イル基、1-(イソプロピルカルボニル)ピペリジン-3-イル基、1-メタンスルホニルピペリジン-3-イル基、テトラヒドロフラン-3-イル基、1-メチルピロリドン-3-イル基、1-メチルピロリドン-4-イル基等が例示される。

式[B]で表される具体的な3~10員の脂肪族含窒素複素環基としては、アゼチン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルピロリ

ジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-[アセチル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-[イソプロピルカルボニル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-[メタンスルホニル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-(イソプロピルカルボニルアミノ)-ピロリジン-1-イル基、  
 5 ジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ヘキサメチレンイミン-1イル基、ヘプタメチレンイミン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-アセチルピペラジン-1-イル基、4-イソプロピルカルボニルピペラジン-1-イル基、1, 4-ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-1-イル基等が例示される。

具体的な $R^1$ 又は $R^2$ として好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、 $n$ -  
 10 プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、4-メチルペンチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-メトキシ-2-メチルプロピル基、2-(メトキシカルボニルアミノ)エチル基、2-アセトキシプロピル  
 15 基、1-エチル-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2, 2-ジメチル-1-オキソプロピル基、2-ヒドロキシ-1, 2-ジメチルプロピル基、2-メトキシ-1, 2-ジメチルプロピル基、2-アミノ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシアセチル基、1, 3-ジメチル-3-ヒドロキシブチル基、1, 3-ジメチル-3-メトキシブチル基、2-(メタンスルホンアミド)エチル基、メト  
 20 キシアセチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリジン-3-イル基、1-メチルピロリジン-3-イル基、1-アセチルピロリジン-3-イル基、1-プロピオニルピロリジン-3-イル基、1-(イソプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル基、1-メタンスルホニルピロリジン-3-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-アセチル  
 25 ピペリジン-4-イル基、テトラヒドロフラン-3-イル基、1-メチルピロリドン-4-イル基、6-( $N$ -アセチルピロリジン-2-イル)-メチル基、( $N$ -イソプロピルカルボニルピロリジン-2-イル)メチル基等が例示され、そして $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに式[B]で表される3~10員の脂肪族含窒素複素環基を形成するものとして好ましくは、アゼチ



ジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-[アセチル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-[イソプロピルカルボニル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-[メタンスルホニル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-(イソプロピルカルボニルアミノ)-ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル基等が例示される。

なかでも、 $R^1$ 又は $R^2$ としてより好ましくは

- 1) グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基若しくは式[A]で表される3~10員の脂肪族環式基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、例えば、
- 2)  $R^1$ がメチル基であるもの(又は $R^2$ がメチル基であるもの)が推奨され、特に、
- 3)  $R^1$ (又は $R^2$ )がメチル基であり、且つ $R^2$ (又は $R^1$ )が、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、N-メチルピロリジン-3-イル基、N-アセチルピロリジン-3-イル基、N-メチルピペリジン-4-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、1-メタンスルホニルピロリジン-3-イル基及び1-(イソプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル基からなる群から選択される基が推奨される。

$R^3$ としては、水素原子又はグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基が例示され、好ましくは水素原子又はメチル基が推奨される。

$R^4$ としては、水素原子又は低級アルキル基が例示され、好ましくは水素原子又はメチル基が推奨される。

Wとしては、2価の基であって、

- 1) 結合手、
- 2) 1又は2環性の3~8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3~8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、又は
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2~4のアルキレン基若しくはアルケニレン基、が例示される。

Wで表される1又は2環性の3~8員の芳香族複素環基としては、二価の芳香

族複素環基を意味し、ピロールジイル基、ピリジンジイル基、ピラジンジイル基、  
 プリミジンジイル基、ピリダジンジイル基、1, 2, 4-トリアジンジイル基、  
 オキサゾールジイル基、イソキサゾールジイル基、1, 2, 4-オキサジアゾール  
 5 ジイル基、1, 3, 4-オキサジアゾールジイル基、1, 2, 4-トリアゾール  
 ジイル基、1, 2, 3-トリアゾールジイル基、ピラゾールジイル基、5-メ  
 チルピラゾールジイル基、1-メチルピラゾールジイル基、テトラゾールジイル  
 基、チアゾールジイル基、イソチアゾールジイル基、チアジアゾールジイル基、  
 イミダゾールジイル基、インドールジイル基、ベンゾイミダゾールジイル基、ベ  
 ンゾオキサゾールジイル基、ベンゾイソオキサゾールジイル基、ベンゾチアゾー  
 10 ルジイル基、ベンゾイソチアゾールジイル基、インダゾリンジイル基、プリニン  
 ジイル基、キノリンジイル基、イソキノリンジイル基、フタラジンジイル基、ナ  
 フチリジンジイル基、キノキサリンジイル基、キナゾリンジイル基、シンノリン  
 ジイル基、プテリジンジイル基等が例示される。

Wで表される1又は2環性の3～8員の脂肪族複素環基としては、二価の脂肪  
 15 族複素環基を意味し、アジリジンジイル基、ピロリジンジイル基、ピペラジンジ  
 イル基、ピペラジン-2-オンジイル基、ピペリジンジイル基等が例示される。

Wで表される1又は2環性の3～8員の芳香族炭素環基としては、二価の芳香  
 族炭素環基を意味し、1, 2-フェニレン基、1, 3-フェニレン基、1, 4-  
 フェニレン基、2, 6-ナフタレン基等が例示される。

20 Wで表される1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基としては、二価の脂肪  
 族炭素環基を意味し、1, 2-シクロプロピレン基、1, 3-シクロブチレン基、  
 1, 3-シクロペンチレン基、1, 2-シクロヘキシレン基、1, 4-シクロヘ  
 キシレン基等が例示される。

Wで表される主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～  
 25 4のアルキレン基としては、炭素数2～4のアルキレン基中の炭素原子の一部が  
 酸素原子に置換されていてもよい基を意味し、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$   
 $\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等が例示される。

Wで表される主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～

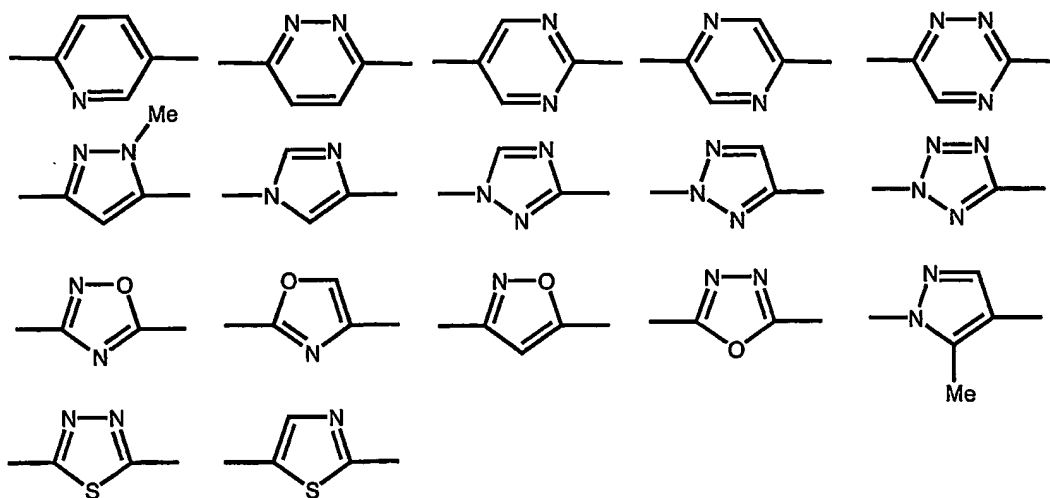
4の直鎖状のアルケニレン基としては、炭素数2～4のアルケニレン基中の炭素原子の一部が酸素原子に置換されていてもよい基を意味し、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 等が例示される。

Wとして好ましくは（好ましい範囲を $W^1$ とする）、

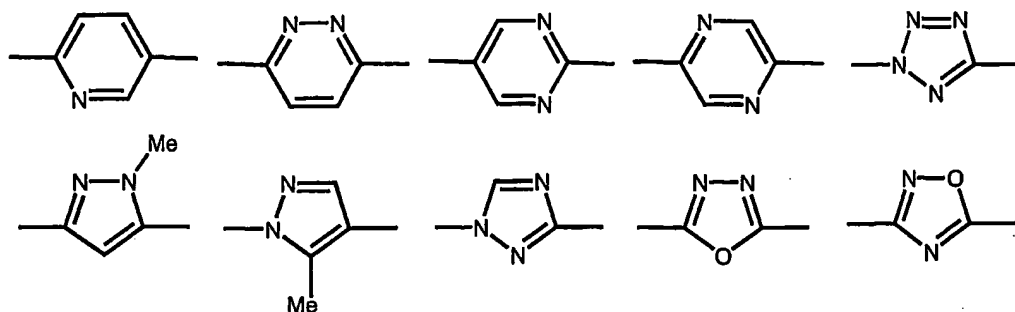
- 5 1) 結合手、  
 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、  
 3) 1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、又は、  
 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基若しくはアルケニレン基、が例示され、より好ましくは
- 10 1) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、  
 2) 1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、及び  
 3) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基、からなる群から選択される基が推奨される。

なかでも1又は2環性の3～8員の芳香族含窒素複素環基が好ましく、例えば、

- 15 下記の置換基が推奨され、



最も好ましくは、下記の置換基が推奨される。



Ar としては、

- 1) グループβからなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有していてもよい、1又は2環性の芳香族炭素環基、又は
- 5 2) グループβからなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有していてもよい、1又は2環性の芳香族複素環基、が例示される。

- Ar における「1又は2環性の芳香族炭素環若しくは芳香族複素環」として具体的には、フェニル基、ナフチル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、
- 10 イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソ
  - 15 キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基等が例示され、好ましくは、フェニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基等が推奨される。

- グループβからなる群から選択される置換基として好ましくは、フルオロ基、
- 20 クロロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、メトキシカルボニルアミノ基、アセチル基、アセトキシ基、アセトアミド基、(メチルカルボニル)メチルアミノ基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイルアミノ基、(ジメチルカルバモイル)メチルアミノ基、

ジメチルカルバモイルオキシ基、メタンスルホニル基、メタンスルホンアミド基、ジメチルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、（ジメチルスルファモイル）アミノ基、（ジメチルスルファモイル）メチルアミノ基、シクロヘキシル基、モルホリニル基、ピペラジノ基等が例示され、より好ましくはフルオロ基、クロ  
5 ロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、シクロヘキシル基、モルホリニル基、ピペラジノ基等が推奨される。

Arにおける置換基を有していてもよい、1又は2環性の芳香族炭素環基として具体的には、フェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオ  
10 ロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、4-シアノフェニル基、4-（モルホリノ）フェニル基、4-（ピペラジノ）フェニル基、クマラノン-5-  
15 イル基、ナフタレン-1-イル基等が例示される。

Arにおける置換基を有していてもよい1又は2環性の芳香族複素環基として具体的には、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、2-クロロピリジン-5-イル基、3-クロロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、2-  
20 エトキシピリジン-5-イル基、2-エトキシピリジン-6-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピリジニル基、（2-トリフルオロメチル）ピリジン-5-イル基、（3-トリフルオロメチル）ピリジン-6-イル基、2-シアノピリジン-5-イル基、2-ピラジニル基、3-ピリダジニル基等が例示される。

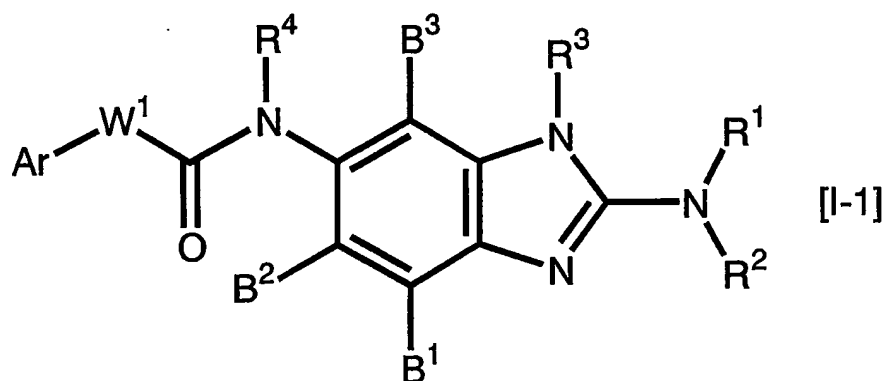
Arとして好ましくはフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-（ピペリジン-1-イル）フェニル基、4-（モル

- ホリン-1-イル) フェニル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピリジニル基、(2-トリフルオロメチル)-5-ピリジニル基、(3-トリフルオロメチル)-6-ピリジニル基、2-ピラジニル基、3-ピリダジニル基等が推奨される。

本発明の化合物においては、1) Wとして1又は2環性の3～8員の芳香族含窒素複素環基を採用し、且つ2) R<sup>1</sup>としてメチル基を採用し、R<sup>2</sup>として特定の置換基を採用することにより、MCH-1 Rへの阻害活性に優れ、且つ生体内での代謝活性に優れる特性を有し、摂食抑制作用において優れた化合物が得られる。

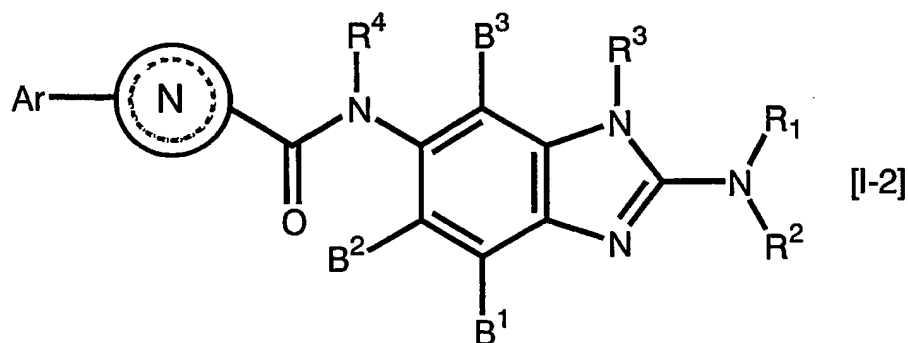
- 10 本発明において、好ましい化合物の形態としては、

1) 一般式 [I-1] で表される化合物、



[式中、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、W<sup>1</sup>及びArは、前記に同じである。]

- 15 2) 一般式 [I-2] で表される化合物、



[式中、



は、2価の基であって、1又は2環性の3～8員の芳香族含窒素複素環基を表し、  
B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びA<sub>r</sub>は、前記に同じであるs。]等が  
推奨される。

- 5 本発明において、具体的な化合物としては以下のものが例示される。

| No | 構造式 | No | 構造式 |
|----|-----|----|-----|
| 1  |     | 10 |     |
| 2  |     | 11 |     |
| 3  |     | 12 |     |
| 4  |     | 13 |     |
| 5  |     | 14 |     |
| 6  |     | 15 |     |
| 7  |     | 16 |     |
| 8  |     | 17 |     |
| 9  |     | 18 |     |



| No | 構造式 | No | 構造式 |
|----|-----|----|-----|
| 19 |     | 28 |     |
| 20 |     | 29 |     |
| 21 |     | 30 |     |
| 22 |     | 31 |     |
| 23 |     | 32 |     |
| 24 |     | 33 |     |
| 25 |     | 34 |     |
| 26 |     | 35 |     |
| 27 |     | 36 |     |

| No | 構造式 | No | 構造式 |
|----|-----|----|-----|
| 37 |     | 46 |     |
| 38 |     | 47 |     |
| 39 |     | 48 |     |
| 40 |     | 49 |     |
| 41 |     | 50 |     |
| 42 |     | 51 |     |
| 43 |     | 52 |     |
| 44 |     | 53 |     |
| 45 |     | 54 |     |

| No | 構造式 | No | 構造式 |
|----|-----|----|-----|
| 55 |     | 64 |     |
| 56 |     | 65 |     |
| 57 |     | 66 |     |
| 58 |     | 67 |     |
| 59 |     | 68 |     |
| 60 |     | 69 |     |
| 61 |     | 70 |     |
| 62 |     | 71 |     |
| 63 |     | 72 |     |

| No | 構造式 | No | 構造式 |
|----|-----|----|-----|
| 73 |     | 82 |     |
| 74 |     | 83 |     |
| 75 |     | 84 |     |
| 76 |     | 85 |     |
| 77 |     | 86 |     |
| 78 |     | 87 |     |
| 79 |     | 88 |     |
| 80 |     | 89 |     |
| 81 |     |    |     |

上記化合物の中でも特に好ましくは、

- ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン

- ズイミダゾール-6-イル}-2-ピリジンカルボキサミド、
- ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-ピラジンカルボキサミド、
  - ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-
- 5 N-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、
- ・ 3-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
  - ・ 6-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-ピリジンカルボキサミド、
- 10
- ・ N-{2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド、
  - ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-フェニル-2-ピラジンカルボキサミド、
- 15
- ・ N-{2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボキサミド、
  - ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-ピリミジンカルボキサミド、
  - ・ 6-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-ピリダジンカルボキサミド、
- 20
- ・ 2-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-ピリミジンカルボキサミド、
  - ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
- 25
- ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド、
  - ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-

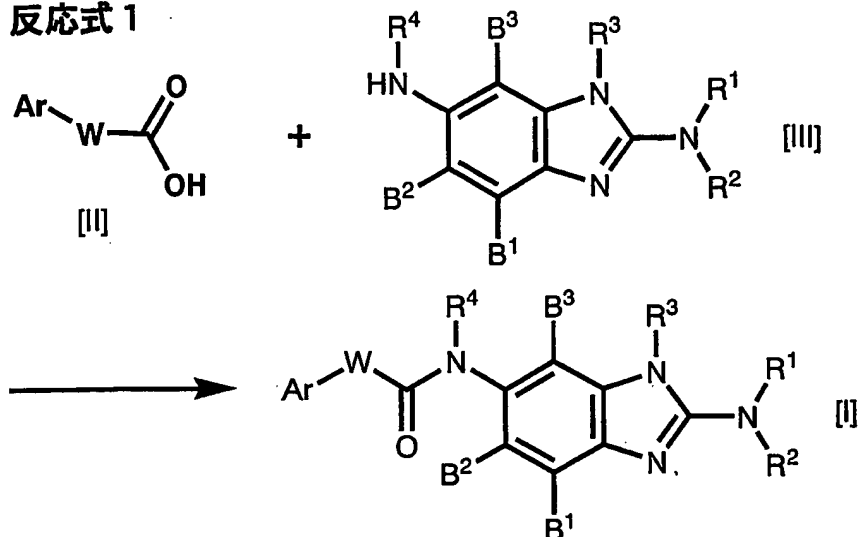
- 6-イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、
- ・ N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 5 - メチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
- 5   ・ N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2H-テトラゾール-2-カルボキサミド、
- ・ 6 - (3-フルオロフェニル) - N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 3-ピリジンカルボキサミド、
- 10   ・ N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 5 - フェニル - 5-ピリミジンカルボキサミド、
- ・ 5 - (4-フルオロフェニル) - N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1-メチル - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 2-ピリミジンカルボキサミド、
- 15   サミド、
- N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 5 - フェニル - 3-ピリジンカルボキサミド、等が推奨される。

#### 一般式 [I] で表される化合物の製造方法

- 20   一般式 [I] で表される化合物は、例えば以下の製造方法を適宜組み合わせることにより製造可能である。

#### 製造方法 1

## 反応式 1



[式中、 $\text{B}^1$ 、 $\text{B}^2$ 、 $\text{B}^3$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{W}$ 及び $\text{Ar}$ は、前記に同じである。]

この方法は、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [I I I] で表される化合物とを溶媒中で縮合することにより一般式 [I] で表される化合物を得るものであり、当該縮合反応は、ペプチド合成法で用いられる従来公知のアミド化方法、例えば「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年）に記載されている方法、により行うことができる。

この反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、溶媒としては例えばアセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という。）、1,4-ジオキサン（以下、「ジオキサン」という。）ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という。）、ピリジン等又はその混合溶媒等が例示される。

又、上記反応は、縮合剤の存在下に行うことが好ましく、該縮合剤としては、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリウムクロライド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（以下、「WSC·HCl」という。）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-

1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、  
プロモトリス-（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、  
ジフェニルりん酸アジド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール等が例示される。

縮合剤の使用量としては、通常、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルに対  
5 し 1 モル乃至過剰モルが例示され、好ましくは 1 モル～1.5 モルが推奨される。

反応温度は、通常、-50℃～100℃が例示され、好ましくは-20℃～50℃が推奨される。

反応時間は、通常、30分間～7日間が例示され、好ましくは1時間～24時間が推奨される。

10 一般式 [I I] で表されるカルボン酸に代えて、該カルボン酸の反応性誘導体と一般式 [I I I] で表される化合物とを反応させることによっても一般式 [I] で表される化合物を製造することもできる。

一般式 [I I] で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。これらの  
15 反応性誘導体は、前記「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年）を参照に容易に調製可能である。

一般式 [I I] で表される化合物の酸ハロゲン化物は、一般式 [I I] で表される化合物を従来公知の方法に従いハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化  
20 りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が例示される。

一般式 [I I] で表される化合物の混合酸無水物は、一般式 [I I] で表される化合物を従来公知の方法に従い、例えばトリエチルアミン等のアミンの存在下、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等のクロロ炭酸アルキル；ピバロイル  
25 クロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

一般式 [I I] で表される化合物の活性エステルは、一般式 [I I] で表される化合物を従来公知の方法に従い、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド等の



- 縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（以下、「HOBt」という。）等のN-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

一般式〔I I〕で表される化合物の活性アミドは、一般式〔I I〕で表される化合物を従来公知の方法に従い、例えば1,1'-カルボニルジイミダゾール、1,1'-カルボニルビス（2-メチルイミダゾール）等と反応させることにより得ることができる。

- 10 一般式〔I I〕で表される化合物の反応性誘導体の使用量としては、通常、一般式〔I I I〕で表される化合物1モルに対し0.5モル乃至過剰モルが例示され、好ましくは1モル～1.5モルが推奨される。

- 15 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、該溶媒としては、例えばアセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF、ピリジン等又はその混合溶媒等が挙げられる。

また、上記反応は塩基の非存在下でも進行するが、円滑に反応を進行させるため塩基の存在下に行うことが好ましい。

- 20 特に酸ハロゲン化物、混合酸無水物を用いる反応においては、塩基として例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用いることができる。

塩基の使用量としては、通常、一般式〔I I I〕で表される化合物1モルに対し1モル乃至過剰モルが例示され、また該塩基が液体である場合には、該塩基を溶媒兼塩基として用いてもよい。

- 25 一方、上記のいずれの反応性誘導体を用いる反応においても、反応促進のための触媒としてジメチルアミノピリジン等の塩基性触媒を使用することが可能である。該触媒の使用量としては、前記反応性誘導体1モルに対し0.1～5モルが例示され、好ましくは0.1～0.5モルが推奨される。

前記反応性誘導体を用いる場合の反応温度としては、通常、-50℃～100℃

が例示され、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ が推奨される。

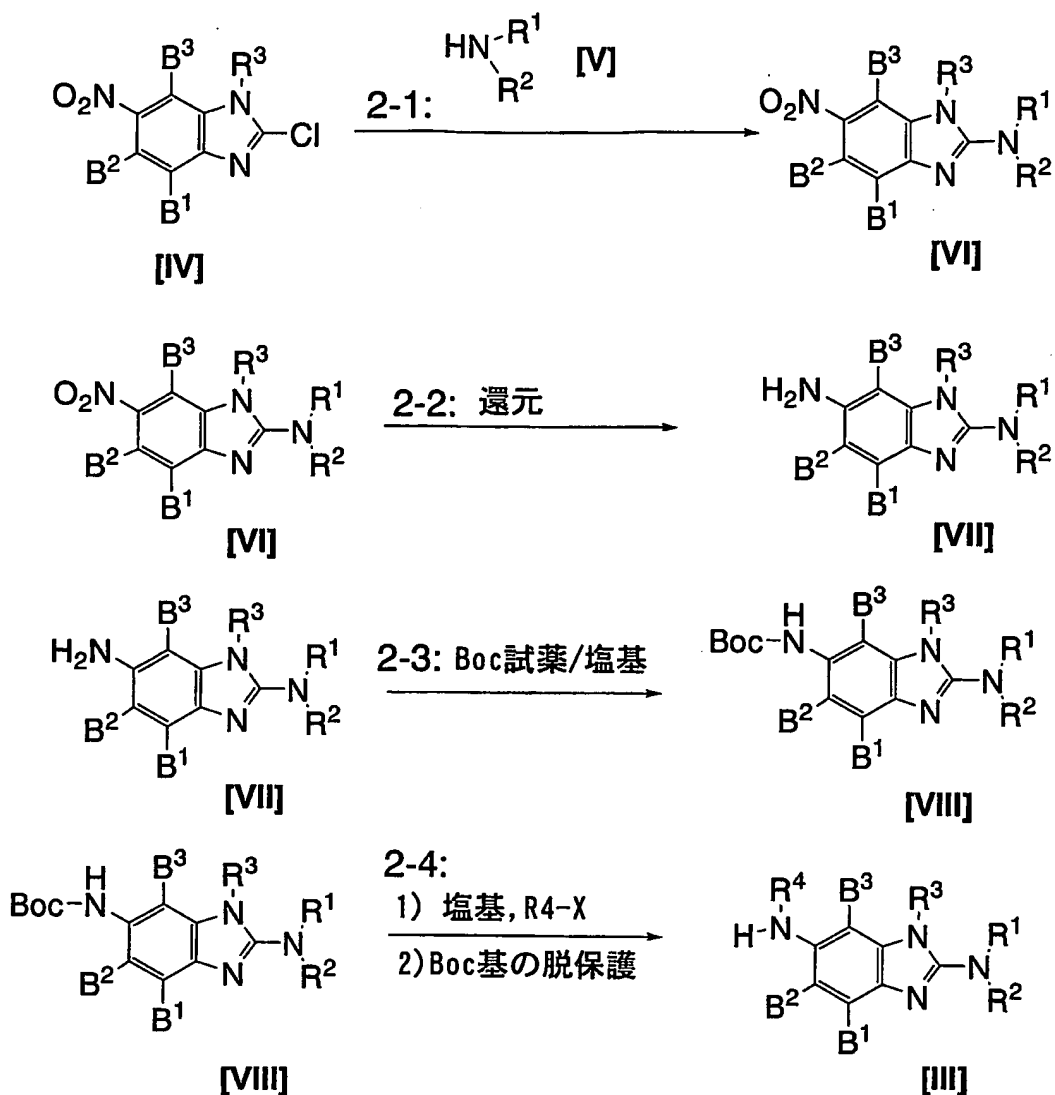
前記反応性誘導体を用いる場合の反応時間としては、通常、5分間～7日間が例示され、好ましくは30分間～24時間が推奨される。

尚、一般式 [I I] で表される化合物は、市販の化合物を使用できる他、シン  
5 レット (Synlett) 6巻、829頁 (2000年)、ジャーナル・オブ・  
メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal C  
hemistry)、41巻、1855頁 (1998年)、同、44巻、703  
頁 (2001年)、ヘテロサイクルス (Heterocycles)、35巻、  
1551頁 (1994年)、シンセシス (Synthesis)、609頁 (1  
10 975年)、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Jour  
nal of Heterocyclic Chemistry)、32巻、1  
563頁 (1995年) に記載の方法に準じて調製することも可能である。

又、一般式 [I I I] で表される化合物は、以下の方法により調製可能である。

製造方法2

## 反応式 2



[式中、Xは、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、p-トルエンスルホキシ基、ペンゼンスルホキシ基、メタンスルホキシ基等の脱離基を表し、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、前記に同じである。]

## 5 工程2-1:

一般式 [IV] で表される化合物と一般式 [V] で表される化合物とを不活性溶媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下で、20℃～200℃、好ましくは50℃～150℃にて、10分～48時間、好ましくは1～24時間加熱することにより一般式 [VI] で表される化合物を得る。尚、この反応は、封管(sealed

10 tube)中で行うことができる。

不活性溶媒としては、例えばジオキサン、THF、アセトニトリル、DMF、ジメチルスルホキシド（以下、「DMSO」という。）、アセトン等が例示され、好ましくはジオキサン、DMF、DMSO等が推奨される。

一般式[V]で表される化合物の使用量としては、一般式[IV]で表される化合物1モルに対し1～50モルが例示され、好ましくは2～10モルが推奨される。

次いで、一般式[VI]で表される化合物は、得られた一般式[VI]で表される化合物を含む反応混合物から従来公知の方法により単離精製し、又は単離精製することなく、好ましくは単離精製し、次工程に進む。ここで単離精製の方法としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー（プレパラティブTLC）等が例示できる。又以下の工程においても同様である。

#### 工程2-2

一般式[VI]で表される化合物のニトロ基を還元し、一般式[VII]で表される化合物とする。還元方法は、例えばWO02/40019号パンフレットに記載の方法を用いることができる。尚、一般式[III]で表される化合物における $R^4=H$ であるとき、一般式[VII]で表される化合物となる。

#### 工程2-3

一般式[VII]で表される化合物を従来公知の方法によりBoc保護化して、一般式[VIII]で表される化合物とする。Boc保護化は、塩基の存在下で行うことが可能であり、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることが可能である。又、Boc試薬としては、市販の試薬を用いることが可能であり、例えば $(Boc)_2O$ 、N-tert-ブトキシカルボニルオキシミノ-2-フェニルアセトニトリル、tert-ブチル N-サクシイミジルカルバメート等を用いることができる。

Boc試薬の使用量としては、一般式[VII]で表される化合物1モルに対し1～5モルが例示され、好ましくは1～1.5モルが推奨され、又、塩基の使用量としては、一般式[VII]で表される化合物1モルに対し0.5～5モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。

反応は、通常溶媒中で行われ、例えばアセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF、ピリジン等又はその混合溶媒等が例示される。

#### 工程 2-4

- 一般式 [V I I I] で表される化合物と NaH 等の塩基とを混合して反応混合物とし、次いで得られた混合物を  $R^4-X$  と反応させた後、Boc 基を脱保護することにより一般式 [I I I] で表される化合物を得る。

具体的には、不活性溶媒中、一般式 [V I I I] で表される化合物と塩基とを 0℃ にて 1～30 分反応させ、得られた反応混合物中に  $R^4-X$  を加えて、更に 0℃～50℃ の温度で 30 分～12 時間反応を行い、 $R^4$  を導入する。

- 塩基の使用量としては、一般式 [V I I I] で表される化合物 1 モルにつき 1～10 モルが例示され、好ましくは 1～3 モルが推奨される。又、 $R^4-X$  の使用量としては、一般式 [V I I I] で表される化合物 1 モルにつき 1～10 モルが例示され、好ましくは 1～3 モルが推奨される。

- $R^4-X$  としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、メチル p-トルエンシルホネート等が例示される。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、DMF 等が例示される。

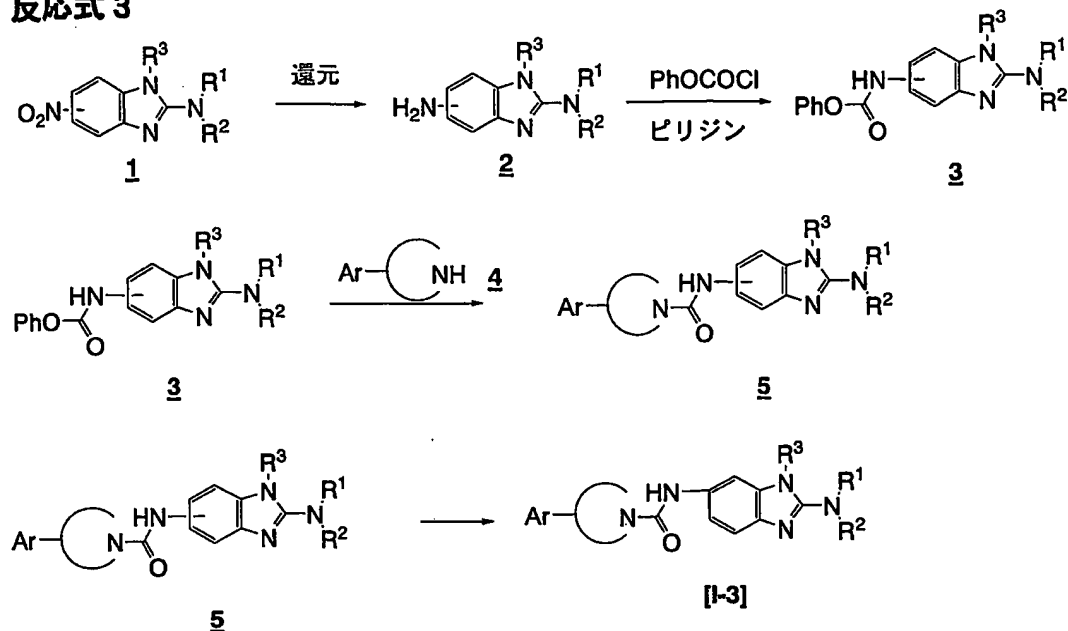
- 又、Boc 基の脱保護は、従来公知の方法により行うことが可能であり、例えば、トリフルオロ酢酸による脱保護、塩酸による脱保護等が可能である（後述する「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス」を参照できる）。

尚、一般式 [I V] で表される化合物及び／又は一般式 [V] で表される化合物は、市販の試薬を用いることが可能であり、更に、従来公知の方法、実施例に記載の方法、又はそれらを組み合わせることにより容易に調製可能である。

#### 製造方法 3

製造方法 3 は、W が 3～8 員の脂肪族含窒素複素環基であるときに有用な製造方法である。

## 反応式 3



[式中、



は、一般式 [I] 中のWにおける 3～8 員の脂肪族含窒素複素環基を表し、Ph はフェニル基を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び Ar は、前記に同じである。]

一般式 [VI] で表される化合物に相当する化合物 1 を、工程 2-2 に準じて還元して化合物 2 とする。次いで化合物 2 をピリジン中、フェニルクロロホルメートを用いてフェニルカーバメート化して化合物 3 とする。化合物 3 は、化合物 4 と縮合させて化合物 5 とする。化合物 3 から化合物 5 への変換は、例えば WO 0114376 号パンフレットに記載の方法を参照できる。得られた化合物 5 は、必要に応じてカラムクロマトグラフィー等により分離することにより一般式 [I-3] で表される化合物とすることができる。尚、化合物 4 としては、市販されている試薬を使用することができるほか、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、43 巻、2703 頁 (2000 年)、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、38 巻、6359 頁 (1997 年)、同、39 巻、617 頁 (1998 年) 等に記載の方法に準じて調製することも可能である。

上記製造方法1から製造方法3の各反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボキシル基の保護基又はオキソ基  
5 若しくはカルボニル基の保護基で保護した後に製造方法1から製造方法3の各反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

「アミノ基の保護基」としては、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロ  
10 ピオニル基、ブチリル基、ピパロイル基等の低級アルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボ  
15 ニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特にアセチル基、ピパロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が推奨される。

「水酸基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソ  
20 プロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；ベンジル基、p-メトキシベン  
25 ジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が推奨される。

「カルボキシル基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル

基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；2, 2, 2-トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；2-プロペニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、  
5 tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が推奨される。

「オキソ基又はカルボニル基の保護基」としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

又、保護基の除去方法は、保護基の種類及び一般式〔I〕で表される化合物の  
10 安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、即ち、例えば  
15 0.01モル乃至大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル乃至大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を用いる作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

上記方法で得られた一般式〔I〕で表される化合物は、従来公知の分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等が例示できる。

本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。  
25

#### 一般式〔I-1〕で表される化合物を含有する医薬組成物

本発明の化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、



- 痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、
- 5 嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として、特に肥満症の予防剤又は治療剤として供することができる。

- 本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ医薬上許容
- 10 される担体を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の担体としては、製剤分野において従来公知の各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルピタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、
- 15 ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、
- 20 シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

- これらの担体と本発明の化合物との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における従来公知の方法に従って調製することができる。尚、液体製剤
- 25 にあつては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物全体の1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができ、又、医薬上許容さ

れる担体を0～99.0重量%、好ましくは40～99.0重量%含有することができる。これらの製剤は、治療上有効な他の化合物、例えば糖尿病治療剤、高血圧治療剤、動脈硬化症治療剤等を含んでいてもよい。

- 5 本発明の化合物を上記疾患・疾病の予防剤又は治療剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類及び範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり0.01～20mg/kgを1～数回に分けて、又、非経口投与の場合は、0.002～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。又、症状によっては予防的に投与することも可能である。

#### 10 コンビネーション療法

- 本発明の化合物は、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝性疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬剤(以下、「併用薬剤」という。)と組み合わせて使用することができる。係る薬剤は、前記疾病の予防又は治療において、同時に、別々に、又は順次に投与することが可能である。
- 15 本発明の化合物を1又は2以上の併用薬剤と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、異なった包装として、同時に、別々に、または順次に投与してもよい。それらは、時間差をおいて投与してもよい。
- 20 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2)
- 25 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種

の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。本発明の化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

- 5      本発明で用いられる併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「高脂血症治療薬」、「高血圧治療薬」、「抗肥満薬」等が挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

- 上記「糖尿病治療薬」としては、例えば1)グリダゾン類 (glitazones) [例えばシグリタゾン (ciglitazone)、ダルグリタゾン (darglitazone)、エングリタ  
10      ゾン (englitazone)、イサグリタゾン (isaglitazone) (MCC-555)等]、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリタゾン (rosiglitazone)、トログリタゾン (troglitazone)、BRL49653、CLX-0921、5-BTSD、GW-0207、LG-100641、LY-300512等のPPAR $\gamma$ アゴニスト；2)メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン (phenformin) 等のビグアナイド剤；3)プロテインチロシンホス  
15      ファターゼ-1B 阻害剤；4)アセトヘキサミド、クロルプロバミド、ジアピネス (diabinese)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)、グリブライド (glyburide)、グリメピリド (glimepiride)、グリクラジド (gliclazide)、グリペンチド (glipentide)、グリキドン (gliquidone)、グリソラミド (glisolamide)、トラザミド、トルブタミド等のスルホニルウレア；5)レバグリ  
20      ニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide) 等のメグリチニド (meglitinides) 類；6)アカルボース (acarbose)、アジボシン (adiposine)、カミグリボース (camiglibose)、エミグリテート (emigliate)、ミグリトール (miglitol)、ボグリボース (voglibose)、プラジミシン-Q (pradimicin-Q)、サルボスタチン (salbostatin)、CKD-711、MDL-25,673、MDL-73,945、MOR14 等  
25      の $\alpha$ -グルコシドヒドロキシラーゼ阻害薬；7)テンダミスタット (tendamistat)、トレスタチン (trestatin)、A13688等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤；8)リノグリリド (linoglitride)、A-4166等のインスリン分泌促進剤；9)クロモキシル (clomoxir)、エトモキシル (etomoxir)等の脂肪酸酸化抑制剤；10)ミダグリゾール (midaglizole)、イサグリドール (isaglidole)、デリグリドール (deriglidole)、

イダゾキサン(idazoxan)、エアロキサン(earoxan)、フルパロキサン(fluparoxan)等のA2アンタゴニスト; 11) ビオタ(biota)、LP-100、ノバラピド(novarapid)、insulin detemir、インスリンリプロ(insulin lispro)、insulin glargine、インスリン垂鉛、Lys-Pro-インスリン、GLP-1 (73-7)、GLP1 アミド (7-36) 等のインスリンまたはインスリンミメティックス; 12) JT-501、ファルグリタゾール(farglitazar)等の非チアゾリジンジオン; 13) MK-0767、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90 及び SB219994 等のPPAR $\alpha$ / $\gamma$ 双アゴニスト等が挙げられる。

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、1) コレステリルアミン、コレセヴェレム(colesevelem)、コレスチポール(colestipol)、交差デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、コレスチッド(Colestid 登録商標)、ロコレスト(LoCholest 登録商標)、キエストラン(Questran 登録商標)等の胆汁酸吸収促進剤; 2) アトルバスタチン(atorvastatin)、イタバスタチン(itavastatin)、フルバスタチン(fluvastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、プラバスタチン(pravastatin)、リバスタチン(rivastatin)、ロスバスタチン(rosuvastatin)、シンバスタチン(simvastatin)、ZD-4522等のHMG-CoA還元酵素阻害薬; 3) HMG-CoA合成阻害剤; 4) スナトールエステル、 $\beta$ -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチミベ(ezetimibe)等のコレステロール吸収阻害剤; 5) アバシミベ(avasimibe)、エフルシミベ(eflucimibe)、KY-505、SMP-709 等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素阻害剤; 6) JTT705、トルセトラピブ(torcetrapib)、CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795等のCETP阻害剤; 7) スクワレン合成阻害剤、8) プロブコール等の抗酸化剤、9) ベクロフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ジェンカベン(gemcabene)、ジェンフィプロジル(gemfibrozil)、GW-7647、BM-170744、LY-518674、フィブリック酸誘導体[例えばアトロミド(Atromid 登録商標)、ロピド(Lopid 登録商標)、トリコール(Tricor 登録商標等)]等のPPAR $\alpha$ アゴニスト; 10) GW-4064、SR-103912等のFXRレセプターアンタゴニスト; 11) GW3965、T9013137、XTC0-179628等のLXRレセプターアゴニスト; 12) ナイアシン等のリポ蛋白質合成阻害剤;

- 13) レニン-アンジオテンシン系阻害剤; 14) ミクロゾーム性トリグリセリド輸送阻害剤; 15) BARA1453、SC435、PHA384640、S-435、AZD7706 等の胆汁酸再吸収阻害剤; 16) GW501516、GW590735 等の PPAR  $\delta$  アゴニスト; 17) トリグリセリド合成阻害剤; 18) LAB687、CP346086 等の MTP 阻害剤; 19) 低密度リポ蛋白質受容体インデューサー; 20) スクワレンエポキシダーゼ阻害剤; 21) 血小板凝集阻害剤; 22) MK-591 等の 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク阻害剤; 等が挙げられる。

- 上記「高血圧治療薬」としては、例えば 1) クロロチアリドン、クロロチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジド、インダパミド (indapamide)、  
10 ヒドロクロロチアジド等のチアジド系; プメタニド (bumetanide)、エサクリニク酸 (ethacrynic acid)、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、  
トリウムテレン等のナトリウム系、スピロノラクトン、エピレノン等のアルドステロンアンタゴニスト系等の利尿剤; 2) アセプトロール (acebutolol)、アテノ  
15 ロール (bisoprolol)、ボピンドロール (bopindolol)、カルテオロール (carteolol)、  
カルベジロール (carvedilol)、セリプロロール (celiprolol)、エスモロール (esmolol)、  
インデノロール (indenolol)、メタプロロール (metaprolol)、ナドロール (nadolol)、  
ネビボロール (nebivolol)、ペンブトロール (penbutolol)、ピンドロール、  
プロパノロール、ソタロール、タータトロール (tertatolol)、  
20 チリソロール (tilisolol)、チモロール等の  $\beta$ -アドレナリンブロッカー; 3)  
アムロジピン (amlodipine)、アラニジピン (aranidipine)、アゼルニジピン (azelnidipine)、  
バルニジピン (barnidipine)、ベニジピン (benidipine)、ベプリジル (bepridil)、  
シナルジピン (cinaldipine)、クレビジピン (clevidipine)、ジルチアゼム (diltiazem)、  
エホニジピン (efonidipine)、フェロジピン (felodipine)、ガロパミル (gallopamil)、  
25 イスラジピン (isradipine)、ラシジピン (lacidipine)、レミルジピン (lemildipine)、  
レルカニジピン (lercanidipine)、ニカルジピン (nicardipine)、ジフェニピン (nifedipine)、  
ニルヴァジピン (nilvadipine)、ニモデピン (nimodepine)、ニソルジピン (nisoldipine)、  
ニトレジピン (nitrendipine)、マニジピン (manidipine)、

- プラニジピン (pranidipine)、バラパミル (verapamil) 等のカルシウムチャンネルブロッカー ; 4) ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル (cilazapril)、デラプリル (delapril)、エナラプリル、フォシノプリル (fosinopril)、イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル (moexipril)、キナプリル (quinapril)、
- 5 キナプリラット (quinaprilat)、ラミプリル (ramipril)、ペリンドプリル (perindopril)、ペリンドロプリル (perindopri)、カニプリル (quanipril)、スピラプリル (spirapril)、テノカプリル (tenocapril)、トランドラプリル (trandolapril)、ゾフェノプリル (zofenopril) 等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬 ; 5) オマパトリラット (omapatrilat)、カドキサトリル (cadoxatriil)、
- 10 エカドトリル、フォシドトリル (fosidotril)、サンパトリラット (sapatrilat)、AVE7688、ER4030 等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤 ; 6) テゾセンタン (tezosentan)、A308165、YM62899 等のエンドセリンアンタゴニスト ; 7) ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、ニコチンアルコール等の血管拡張剤 ; 8) カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタン
- 15 ン (pralosartan)、タソサルタン (tasosartan)、テルミサルタン (telmisartan)、バルサルタン、EXP-3137、FI6828K、RNH6270 等のアンジオテンシン II 拮抗薬 ; 9) ニブラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の  $\alpha/\beta$  アドレナリンブロッカー ; 10) テラゾシン、ウラピジル (urapidil)、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164、XEN010
- 20 等の  $\alpha 1$  ブロッカー ; 11) ロフェキシジン (lofexidine)、チアメニジン (tiamenidine)、モキシソニジン (moxonidine)、リレメニジン (rilmenidine)、グアノベンズ (guanobenz) 等の  $\alpha 2$  アゴニスト ; 12) アルドステロン阻害剤等が挙げられる。

- 上記「抗肥満薬」としては、例えば 1) パロセチン (paroxetine)、フルオキセチン (fluoxetine)、フェンフルラミン (fenfluramine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、セルトラリン (sertraline)、イミプラミン等の 5 HT (セロトニン) トランスポーター阻害剤 ; 2) GW320659、デシプラミン、タルスプラム (talsupram)、ノミフェンシン等のノルエピネフリン トランスポーター阻害剤 ;
- 3) リモナバント (Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、
- 25

- BAY-65-2520 (バイエル)、SLV-319 (ソルベイ)、その他 USP5, 532, 237、USP4, 973, 587、USP5, 013, 837、USP5, 081, 122、USP5, 112, 820、USP5, 292, 736、USP5, 624, 941、USP6, 028, 084、W096/33159、W098/33765、W098/43636、W098/43635、W001/09120、W001/96330、W098/31227、W098/41519、W098/37061、W000/10967、W000/10968、
- 5 W097/29079、W099/02499、W001/58869、W002/076949、W001/64632、W001/64633、W001/64634、W003/006007、W003/007887 及び EP-658546 に開示化合物等のカンナビノイド 1 受容体 1 (CB-1) アンタゴニスト/インバースアゴニスト；
- 4) W001/87355、W002/08250 等 に開示化合物等のグレリンアンタゴニスト；5) チオペラミド、3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル N-(ペンテニル)カーボネート、クロベンプロピット (clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、W002/15905 に開示化合物、0-[3-(1H-イミダゾ-4-イル)プロパノール]カーバメート、ピペラジン含有 H3 受容体アンタゴニスト (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)、ベンゾフェノン誘導体 (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換 N-フェ
- 15 ニルカーバメート (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000))、プロキシフェン誘導体 (Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000)) 等のヒスタミン (H3) アンタゴニスト/インバースアゴニスト；6) T-226296 (Takeda)、SNAP-7941 (Synaptic)、その他 W001/82925、W001/87834、W002/051809、W002/06245、W002/076929、W002/076947、W002/04433、W002/51809、W002/083134、W002/094799、
- 20 W003/004027 及び特開 2001-226269 号 に開示の化合物等の MCH-1R アンタゴニスト；7) MCH-2R アゴニスト/アンタゴニスト；8) 3-クロロ-5-(1-(6-[2-(5-エチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-4-モルホリニル-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル)フェニル]カルバミン酸イソプロピルエステル、BIBP3226、BIB03304、LY-357897、CP-671906、GI-264879、その他
- 25 USP6001836、W096/14307、W001/23387、W099/51600、W001/85690、W001/85098、W001/85173 及び W001/89528 に開示化合物等の NPY 1 アンタゴニスト；
- 9) L-152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235, 208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他

- USP6, 140, 354、USP6, 191, 160、USP6, 258, 837、USP6, 313, 298、USP6, 337, 332、  
USP6, 329, 395、USP340, 683、USP6, 326, 375、USP6, 329, 395、USP6, 337, 332、  
USP6, 335, 345、EP-01010691、EP-01044970、W097/19682、W097/20820、W097/20821、  
W097/20822、W097/20823、W098/27063、W000/107409、W000/185714、W000/185730、  
5 W000/64880、W000/68197、W000/69849、W001/09120、W001/14376、W001/85714、  
W01/85730、W001/07409、W001/02379、W001/02379、W001/23388、W001/23389、  
W001/44201、W001/62737、W001/62738、W001/09120、W002/20488、W002/22592、  
W002/48152、W002/49648、W002/094789 及び Norman et al., J. Med. Chem.  
43:4288-4312 (2000)に開示の化合物等のNPY 5 アンタゴニスト；10)ヒト組換  
10 えレプチン(PEG-OB, Hoffman La Roche)、組換えメチオニルレプチン(アムゲン)  
等のレプチン；11)USP5, 552, 524、USP5, 552, 523、USP5, 552, 522、USP5, 521, 283、  
W096/23513、W096/23514、W096/23515、W096/23516、W096/23517、W096/23518、  
W096/23519 及び W096/23520 に開示化合物等のレプチン誘導体；12)ナルメフェン  
(Revex 登録商標)、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、  
15 W000/21509 の開示化合物等のオピオイドアンタゴニスト；13)SB-334867A、その  
他 W001/96302、W001/68609、W002/51232、W002/51838 及び W003/023561 に開示化  
合物等のオレキシンアンタゴニスト；14)ボンベシン受容体サブタイプ3アゴニ  
スト；15)AR-R15849、GI-181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR-146131、その  
他 USP-5739106 に開示化合物等のコレシストキニンA (CCK-A) アゴニスト；  
20 16)GI-181771(Glaxo-SmithKline)、SR146131(Sanofi Synthelabo)、ブタビンダイ  
ド (butabindide)、PD170, 292、PD149164(ファイザー)等の CNTF(ciliary  
neurotrophic factors)；17)axokine(Regeneron)、その他 W094/09134、W098/22128、  
W099/43813 に開示の化合物等のCNTF 誘導体；18)NN703、ヘキサレリン(hexarelin)、  
MK-0677、SM-130686、CP-424, 391、L-692, 429、L-163, 255、USP6358951、アメリ  
25 カ特許庁出願番号 2002/049196、同 2002/022637、W001/56592、W002/32888 に開  
示の化合物等の成長ホルモン分泌受容体アゴニスト；19)BVT933、DPCA37215、IK264、  
PNU22394、WAY161503、R-1065、YM348、その他 USP3, 914, 250、W002/36596、  
W002/48124、W002/10169、W001/66548、W002/44152、W002/51844、W002/40456 及  
び W002/40457 に開示の化合物等のセロトニンレセプター2Cアゴニスト；20)メ



- ラノコルチン 3 受容体アゴニスト;21)CHIR86036(Chiron)、ME-10142、ME-10145(Melacure)、その他 W099/64002、W000/74679、W001/991752、W001/74844、W001/70708、W001/70337、W001/91752、W002/059095、W002/059107、W002/059108、W002/059117、W002/12166、W002/11715、W002/12178、W002/15909、W002/068387、
- 5 W002/068388、W002/067869、W003/007949 及び W003/009847 に開示の化合物等のメラノコルチン 4 受容体アゴニスト;22)シブトラミン(Meridia 登録商標/Reductil 登録商標)及びその塩、その他 USP4,746,680、USP4,806,570、USP5,436,272、アメリカ特許庁出願番号 2002/0006964、W001/27068 及び W001/62341 に開示の誘導体等のモノアミン再吸収阻害剤;23)デキシフェンフル
- 10 ラミン(dexfenfluramine)、フルオレチン(fluxetine)、その他 USP6,365,633、W001/27060 及び W001/162341 に開示のセロトニン再取り込み阻害剤;24)グルカゴン様ペプチド 1 (glucagon-like peptidel)アゴニスト;25)トピラメート(Topiramate)(Topimax 登録商標);26)フィトファーム化合物 57(phytopharm)(例えば、CP644,673);27)アセチル C o A カルボキシラーゼ 2 (ACC2) 阻害
- 15 剤;28)AD9677/TAK677(大日本製薬/武田薬品)、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、トレカドリン(Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他 USP5705515、USP5451677、W001/74782 及び W002/32897、に開示化合物等の $\beta$ アドレナリンレセプター 3 アゴニスト;29)ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 阻害剤;30)ジアシ
- 20 ルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2 阻害剤;31)カルレニン(Cerulenin)、C75 等の脂肪酸合成阻害剤;32)テオフィリン、ペントキシフィレン(pentoxifylline)、ザプリナスト(zaprinast)、シルデナフィル(sildenafil)、アミリノン(amrinone)、ミルリノン(milrinone)、シルスタミド(cilostamide)、ロピプラム(rolipram)、及びシロミラスト(cilomilast)等のホスホジエステ
- 25 ラーゼ阻害剤;32)KB-2611(KaroBioBMS)、その他 W002/15845、特開 2000-256190 に開示の化合物等のサイロイドホルモン $\beta$ アゴニスト;33)フィタニン酸、4-[ $(E)$ -2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]安息香酸(TTNPB)、レチノイック酸(retinoic acid)、その他 W099/00123 に開示の化合物等のフィタニック酸(phytanic acid);34)オレオイルエストロン、

- その他 del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)に開示の化合物等のアシルエストロゲン; 35) グルココルチコイドアンタゴニスト; 36) BVT3498、BVT2733、その他 W001/90091、W001/90090、W001/90092 に開示化合物等の 11- $\beta$ ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型阻害剤; 37) ステアリル c o A 脱飽和剤 1 阻害剤 (stearoyl-CoA desaturase-1); 38) イソロイシンチアゾリジド (isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド (valine pyrrolidide)、NVP-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、その他 W003/004498、W003/004496、EP1258476、W002/083128、W002/062764、W003/000250、W003/002530、W003/002531、W003/002553、W003/002593、
- 5      W003/000180 及び W003/000181 に開示の化合物等のジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤; 39) テトラヒドロリプタチン (orlistat/Xenical 登録商標)、TritonWR1339、RHC80267、リプスタチン、ティサポニン (tea saponin)、ジエチルウンペリフェリルホスフェート (diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン (valilactone)、エステラシン (esteracin)、エベラ
- 10      クトン A (ebelactone A)、エベラクトン B (ebelactone B)、RHC80267、その他 W001/77094、USP4,598,089、USP4,452,813、USP5,512,565、USP5,391,571、USP5,602,151、USP4,405,644、USP4,189,438 及び USP4,242,453 に開示の化合物等のリパーゼ阻害剤; 39) 脂肪酸トランスポーター阻害剤; 40) ジカルボキシレートトランスポータ阻害剤; 41) グルコーストランスポーター阻害剤; 42) ホスフェート
- 15      トランスポーター阻害剤等が挙げられる。
- 20

上記組み合わせ薬剤は、本発明の化合物と上記併用薬剤との 1 種又は 2 種以上を併用することにより得られる。又、上記組み合わせ薬剤は、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬からなる群から選択される 1 種又は 2 種以上の薬剤と組み合わせることにより、代謝性疾患の予防又は治療に有用である。そして特に高血圧治療

25      薬及び抗肥満薬を含有する組み合わせは、糖尿病治療薬及び／又は高脂血症治療薬を加えることにより、相乗的効果をもって代謝性疾患の予防又は治療に有用である。

## 図面の簡単な説明

図1は、高脂肪食で飽食させたラットに本発明の化合物を経口投与し、その1時間後にMCHを脳室内投与した後の、2時間のラットの摂餌量を示した図である。

## 5 発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いた各種試薬は、特に記載しない限り市販品を使用した。尚、 $^1\text{H-NMR}$ はテトラメチルシランを標準物質として用いた。

### 実施例1

#### 10 N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドの製造

(1) 2-クロロ-6-ニトロベンズイミダゾール (5.00 g) のジオキサン (5 ml) 懸濁液にN-イソプロピルメチルアミン (20 ml) を加え、封管中 130℃で15時間加熱した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出  
15 した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (3.55 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.26 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.37 (1H, septet,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.2  
20 1 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.96-8.05 (2H, m) .

(2) 実施例1-(1) で得られたN- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール (1.00 g) のメタノール (30 ml) 溶液に20%水酸化パラジウム-炭素 (200 mg) を加え、室温、常圧下で5時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮した。得られ  
25 た6-アミノ-N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾールをクロロホルム (15 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.8 ml) を加え、更に3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピオン酸 (930 mg) を加え、氷冷下2-クロロ-1, 3-ジメチル-2-イミダゾリニウム クロライド (2M クロロホルム溶液、2.6 ml) を滴下した。室温で

15 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル＝1／10）にて精製し、エーテルで洗浄して表題化合物（1.00 g）を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.14 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.62 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.84 (3H, s), 3.00 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.42 (1H, m), 6.96 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J=8.1$  Hz) 7.55 (1H, s), 7.64 (2H, d, 8.1 Hz), 9.69 (1H, s).
- 10

## 実施例 2

N- {2- [2- (ヒドロキシメチル) -1-ピロジニル] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドの製造

- 15 (1) 6-ニトロ-2-クロロベンズイミダゾール (5.00 g) のアセトニトリル (150 ml)、アセトン (50 ml) 懸濁液に4-ジメチルアミノピリジン (300 mg) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (6.0 g) を加え、室温で18時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体を水、酢酸エチルで順次洗浄後、減圧乾燥し表題化合物の混合物 (5.50 g) を得た。
- 20 (2) 実施例 2-(1) で得られた tert-ブチル 2-クロロ-5-ニトロ-1H-クロロベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 2-クロロ-6-ニトロ-1H-クロロベンズイミダゾール-1-カルボキシレート混合物 (400 mg) のジオキサン (30 ml) 懸濁液に炭酸カリウム (740 mg) と2-ヒドロキシメチルピロリジン塩酸塩 (1.09 g) を加え、15時間加熱還流した。反応液を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮乾固し、残渣をエーテル-酢酸エチルの混合液で洗浄して表題化合物 (300 mg) を得た。
- 25

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.91 - 2.0

7 (4H, m), 3.44–3.60 (4H, m), 4.00–4.05 (1H, m), 5.08 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.83–7.92 (2H, m).

(3) 実施例2-(2)で得られた2-[2-(ヒドロキシメチル)-1-ピロジニル]-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾールを用い、実施例1-(2)と同様にして表題化合物を得た。

1H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.60–1.70 (1H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.02–2.15 (1H, m), 2.64 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.10 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.44–3.68 (3H, m), 3.73–3.80 (1H, m), 3.93–4.02 (1H, m), 6.82 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.52 (3H, d,  $J=8.0$  Hz).

### 実施例3

15 4-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1-ピペリジンカルボキサミドの製造

(1) 実施例1-(1)で得られたN-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール(280mg)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に4-ジメチルアミノピリジン(176mg)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(391mg)を加え、室温で3.5時間攪拌した。水を加え、エーテルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)にて精製し、tert-ブチル N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-5-ニトロ-1H-クロロベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-6-ニトロ-1H-クロロベンズイミダゾール-1-カルボキシレートの混合物(429mg)を得た。

(2) 得られた tert-ブチル N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-

- 5-ニトロ-1H-クロロベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -6-ニトロ-1H-クロロベンズイミダゾール-1-カルボキシレート混合物 (429 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に20%水酸化パラジウム-炭素 (150 mg) を加え、室温、常圧下で1.5時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルム (5 ml) に溶解し、ピリジン (0.29 ml) を加え、氷冷下フェニルクロロホルメート (0.30 ml) を滴下した。室温で40分攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。
- 10 有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/7) にて精製し、tert-ブチル 2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -5- [ (フェノキシカルボニル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -6- [ (フェノキシカルボニル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート混合物 (430 mg) を得た。
- 15 (3) 得られた tert-ブチル 2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -5- [ (フェノキシカルボニル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -6- [ (フェノキシカルボニル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートの混合物 (157 mg) のクロロホルム (3 ml) 溶液に4- (4-フルオロフェニル) ピペリジン塩酸塩 (76 mg)、トリエチルアミン (0.16 ml) を加え、60℃で1.5時間加熱した。反応液を冷却後、水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をプレパラティブTLC (ヘキサン/酢酸エチル=1/9) にて精製した。得られた化合物をトリフルオロ酢酸 (2 ml)
- 25 1) に溶解し、1時間攪拌した。反応液に4N-NaOH水溶液を加えアルカリ性とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、プレパラティブTLC (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し表題化合物 (11 mg) を得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.95-1.11 (6H, m), 1.49-1.71 (2H, m), 1.73-1.91 (2H, m), 1.73-1.91 (2H, m), 2.57-2.73 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.77-3.01 (2H, m), 4.20-4.44 (3H, m), 6.73-6.88 (1H, m), 6.87-7.15 (5H, m), 7.19-7.21 (1H, m), 7.28-7.48 (1H, br. s).

#### 実施例4

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -N-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 2,

#### 10 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミドの製造

(1) 実施例1-(2) で得られた6-アミノ-N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール (340mg) のテトラヒドロフラン (12ml) 溶液にトリエチルアミン (0.52ml)、4-ジメチルアミノピリジン (149mg)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (587mg) を加え、室温で15時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、tert-ブチル 5- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 6- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートの混合物 (268mg) を得た。

(2) 得られた tert-ブチル 5- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 6- [(t-ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートの混合物 (268mg) のジメチルホルムアミド (6.6ml) 溶液に、氷冷下ヨウ化メチル (0.43ml)、水素化ナトリウム (60%油状; 149mg) を加え、2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽

和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をプレパラティブTLC（ヘキサン／酢酸エチル＝7／3）にて精製し tert-ブチル 5-[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ]-2-[イソプロピル (メチル) アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 6-[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ]-2-[イソプロピル (メチル) アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートの混合物 (207mg) を得た。

(3) 得られた tert-ブチル 5-[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ]-2-[イソプロピル (メチル) アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 6-[(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ]-2-[イソプロピル (メチル) アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートの混合物 (207mg) をトリフルオロ酢酸 (2ml) に溶解し、3.5時間攪拌した。反応液に4N-NaOH水溶液を加えアルカリ性とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、油状物 (117mg) を得た。得られたアミン体 (61mg) をジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解し、カルボン酸 (61mg)、WSC·HCl (67mg)、HOBt・1水和物 (47mg)、炭酸水素ナトリウム (79mg) を加え、室温で15時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、プレパラティブTLC（メタノール／クロロホルム＝1／9）にて精製し、表題化合物 (34mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.11 (6H, d, J=6.9Hz), 2.29 (3H, s), 3.45 (3H, s), 4.41 (1H, septet, J=6.9Hz), 6.75-6.88 (1H, m), 6.97-7.07 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.05 (2H, d, J=8.4Hz)。

以下の実施例5～49は、実施例1-(2) で用いた3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロピオン酸を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例1と同様にして反応を行った。



## 実施例 5

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジニル] プロパンアミド

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1.24 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.85 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.03 (3H, s), 3.18 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.33 (1H, m), 7.28 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, brs), 8.14
- 10 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, s), 10.30 (1H, s).

## 実施例 6

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]アセトアミド

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1.20 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.17 (3H, s), 4.40-4.43 (1H, m), 4.98 (2H, s), 7.00-7.16 (3H, m), 7.31-7.42 (1H, m), 8.05-8.12 (1H, m), 8.55 (1H, s), 9.90 (3H, s), 11.03 (1H, s).

## 20 実施例 7

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [6- (トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] プロパンアミド

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CD3OD,  $\delta$  ppm) : 1.24 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.73 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.93 (3H, d), 3.13 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.47 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, s).

## 実施例 8

(E) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- (1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) -2-プロペンアミド

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d 6,  $\delta$  ppm) : 1. 13 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3. 29 (3H, s), 4. 41 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5. 44 (2H, s), 6. 98-7. 15 (3H, m), 7. 60-7. 90 (5H, m).

## 実施例 9

- 10 N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- (4-メトキシフェニル) プロパンアミド

- $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d 6,  $\delta$  ppm) : 1. 20 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2. 50 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3. 00 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3. 28 (3H, s), 4. 41 (1H, septet,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6. 81 (2H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 6. 91-6. 98 (2H, m), 7. 14 (2H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7. 63 (1H, s), 9. 63 (1H, s).
- 15

## 実施例 10

- 20 N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [3-フルオロ-4-メトキシフェニル] プロペンアミド

- $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d 6,  $\delta$  ppm) : 1. 13 (6H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3. 28 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 4. 41 (1H, septet,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 6. 69 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 7. 02-7. 21 (3H, m), 7. 45 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 7. 42-7. 61 (3H, m).
- 25

## 実施例 11

4- (2-フルオロ-4-ピリジニル) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO-d 6,  $\delta$  ppm) : 1. 27 (6H,

d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.03 (3H, s), 4.21 (1H, m), 7.37 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, brd,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, brs), 7.80 (1H, m), 8.08 (5H, m), 8.36 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 10.51 (1H, s).

#### 5 実施例12

4-(4-フルオロ-3-ピリジニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}ベンズアミド

1H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm) : 1.26 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.96 (3H, s), 4.41 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.19 (3H, m), 7.80 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.06 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

#### 実施例13

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-4-(2-ピリミジニル)ベンズアミド

1H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.07 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.81 (3H, s), 4.26-4.42 (1H, m), 7.03 (1H, brd,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, brd,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J_1=J_2=4.8\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, brs), 8.01 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, brs), 8.79 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ).

#### 実施例14

4-シクロヘキシル-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}ベンズアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.98-1.17 (6H, m), 1.23-1.52 (4H, m), 1.67-1.95 (6H, m), 2.42-2.63 (1H, m), 2.80 (3H, s), 4.28-4.44 (1H, m), 6.87-7.04 (1H, m), 7.03-7.17 (1

H, m), 7.15–7.32 (2H, m), 7.49–7.62 (1H, m),  
7.74–7.88 (2H, m), 8.26–8.43 (1H, m).

#### 実施例15

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6  
5 -イル}-4-(6-メトキシ-2-ピリジニル)ベンズアミド

1H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.08 (6H, d,  
J=6.4Hz), 2.81 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.36–  
4.43 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.02 (1  
H, brd, J=8.0Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.  
10 34 (1H, d, J=7.2Hz), 7.59–7.63 (2H, m), 7.9  
8 (2H, d, J=8.4Hz), 8.09 (2H, d, J=8.4Hz), 8.  
56 (1H, brs).

#### 実施例16

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6  
15 -イル}-4-モルホリノベンズアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.15 (6H,  
d, J=6.6Hz), 2.86 (3H, s), 3.18–3.32 (4H, m  
) , 3.68–3.81 (4H, m), 4.44 (1H, septet, J=6.  
6Hz), 6.95–7.13 (1H, m), 7.01 (2H, d, J=8.7  
20 Hz), 6.95–7.13 (1H, m), 7.77 (2H, d, J=8.7H  
z), 9.68–9.78 (1H, m), 10.96–11.01 (1H, m).

#### 実施例17

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6  
25 -イル}-4-(6-メトキシ-3-ピリジニル)ベンズアミド

1H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm) : 1.25 (6H, d,  
J=6.4Hz), 2.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.32–  
4.43 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=9.6Hz), 7.15–7.  
21 (2H, m), 7.67–7.69 (3H, m), 7.93–7.99 (3  
H, m), 8.41 (1H, d, J=1.6Hz).

## 実施例 18

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -4-ピペリジノベンズアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1. 17 (6H, d, J=6. 6 Hz), 1. 57-1. 78 (6H, m), 2. 88 (3H, s), 3. 26-3. 34 (2H, m), 4. 45 (1H, septet, J=6. 6 Hz), 6. 92 (2H, d, J=9. 0 Hz), 6. 88-7. 05 (1H, m), 7. 19-7. 24 (1H, m), 7. 79 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 86 (1H, br. s).

## 10 実施例 19

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -4- [ (2-トリフルオロメチル) -3-ピリジニル] ベンズアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1. 27 (6H, d, J=6. 3 Hz), 3. 07 (3H, s), 4. 37 (1H, m), 7. 37 (1H, m), 7. 52-7. 67 (2H, m), 7. 97-8. 19 (5H, m), 8. 47 (1H, d, J=8. 2 Hz), 9. 19 (1H, s), 10. 58 (1H, s).

## 実施例 20

20 4- (2-フルオロ-4-ピリジル) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -2-ピリジンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1. 24 (6H, d, J=6. 6 Hz), 2. 85 (2H, t, J=7. 3 Hz), 3. 03 (3H, s), 3. 18 (2H, t, J=7. 3 Hz), 4. 33 (1H, m), 7. 28 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 36 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 59 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 90 (1H, brs), 8. 14 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 88 (1H, s), 10. 30 (1H, s).

## 実施例 21

5 - (4-フルオロフェニル) - N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ]  
- 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 2-ピリジンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1. 26 (6H, d, J=6.6Hz), 3.07 (3H, s), 4.38 (1H, m), 7.3  
 5 8 (3H, m), 7.73 (1H, brd, J=8.8Hz), 7.89 (2H, dd, J=8.8, 5.3Hz), 8.18 (1H, brs), 8.21 (1H, brd, J=8.2Hz), 8.34 (1H, brd, J=8.2Hz), 9.00 (1H, brs), 10.82 (1H, s).

#### 実施例22

10 N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6  
- イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4-オキサ  
ジアゾール-3-カルボキサミド

1H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm) : 1.39 (6H, d, J=6.6Hz), 3.12 (3H, s) 4.22 (1H, septet, J=6.6Hz) 7.38 (1H, d, J=8.6Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.98 (2H, d, J=8.3Hz) 8.13 (1H, d, J=2.0Hz), 8.45 (2H, d, J=8.3Hz).

#### 実施例23

20 N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6  
- イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4-オキサ  
ジアゾール-5-カルボキサミド

1H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ ppm) : 1.38 (6H, d, J=6.6Hz), 3.12 (3H, s), 4.22 (1H, septet, J=6.6Hz), 7.40 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.2, 8.4Hz), 7.91 (2H, d, J=8.4Hz), 8.13 (1H, d, J=1.2Hz), 8.38 (2H, d, J=8.4Hz).

#### 実施例24

5 - (4-フルオロフェニル) - N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ]  
- 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 2-ピラジンカルボキサミド塩酸塩

実施例 1 - (2) で用いた 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピオン酸を 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピラジンカルボン酸に代える他は実施例 1 に準じて反応し、次いで得られた生成物を 4 N 塩酸 - 酢酸エチルで処理して表題化合物を得た。

- 5     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.26 (6H, d,  $J=6.3$  Hz), 3.06 (3H, s), 4.35 (1H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.43 (2H, dd,  $J=8.9, 8.9$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.15 (1H, s), 8.33 (2H, dd,  $J=8.9, 5.6$  Hz), 9.31 (1H, s), 9.35 (1H, s), 10.88 (1H, s).

#### 実施例 25

N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1H - ベンズイミダゾール - 6 - イル} - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド

- 15     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.15 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.87 (3H, s), 4.46 (1H, septet,  $J=6.6$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.68 - 7.87 (1H, m), 8.02 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.23 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 9.63 (1H, br. s).

#### 実施例 26

3 - (2 - フルオロフェニル) - N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1H - ベンズイミダゾール - 6 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド

- 25     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.20 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.95 (3H, s), 4.55 (1H, septet,  $J=6.6$  Hz), 7.08 - 7.33 (1H, m), 7.45 - 7.58 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.98 - 8.10 (1H, m), 9.13 (1H, br. s).

## 実施例 27

3-(3-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.22 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.97 (3H, s), 4.55 (1H, septet,  $J=6.6$  Hz), 7.09-7.33 (4H, m), 7.41-7.54 (1H, m), 7.76-7.95 (3H, m), 9.04 (1H, br. s).

## 実施例 28

- 10 3-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

- $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.15 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.87 (3H, s), 4.46 (1H, septet,  $J=6.6$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.38-7.55 (2H, m), 7.59-7.82 (1H, m), 8.09-8.30 (2H, m), 11.00-11.32 (1H, m).
- 15

## 実施例 29

- 20 N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

- $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.21 (6H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.97 (3H, s), 4.54 (1H, septet,  $J=6.0$  Hz), 7.08-7.32 (2H, m), 7.70-7.89 (1H, m), 7.80 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.27 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 9.03 (1H, br. s).
- 25

## 実施例 30

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド



ミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.02-1.23 (6H, m), 2.80-2.97 (3H, m), 4.36-4.61 (1H, m), 7.05-7.18 (1H, m), 7.23-7.49 (1H, m), 7.57-8.19 (4H, m), 11.08-11.27 (1H, m).

### 実施例 31

6-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 3-ピリジンカルボキサミド

10 1H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.08 (6H, d, J=6.4Hz), 2.81 (3H, s), 4.28-4.46 (1H, m), 6.98-7.09 (4H, m), 7.41 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J=8.0Hz), 7.89 (2H, dd, J=8.4, 5.6Hz), 8.21 (1H, brd, J=7.2Hz), 9.14 (1H, s), 9.48 (1H, brs).

### 実施例 32

3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド

20 1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.16 (6H, d, J=6.6Hz), 2.87 (3H, s), 4.46 (1H, septet, J=6.6Hz), 7.12 (1H, d, J=9.0Hz), 7.32 (1H, d, J=9.0Hz), 7.33-7.42 (1H, m), 7.54-7.78 (3H, m), 8.12-8.26 (1H, m), 11.00-11.29 (1H, m).

### 実施例 33

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 5-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

1H-NMR (300MHz, CD3OD,  $\delta$  ppm) : 1.28-1.42 (6H, m), 2.59-2.68 (3H, m), 3.04-3.13 (3H, m), 4.12-4.28 (1H, m), 7.30-7.46 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.84-7.95 (2H, m), 8.00 (1H, br. s), 8.26 (1H, br. s).

## 実施例34

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -5-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1.17 (6H, d, J=6.4Hz), 2.88 (3H, s), 4.40-4.49 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz), 7.46-7.54 (3H, m), 7.72 (1H, brs), 8.11 (1H, d, J=8.4Hz), 8.16 (2H, d, J=7.2Hz), 8.36 (1H, d, J=7.2Hz), 9.17 (1H, s), 10.23 (1H, brs), 11.18 (1H, brs).

## 実施例35

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2H-テトラゾール-2-カルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1.16 (6H, d, J=6.6Hz), 2.96 (3H, s), 4.47 (1H, septet, J=6.6Hz), 7.06-7.17 (1H, m), 7.28-7.37 (1H, m), 7.57-7.88 (1H, m), 8.12 (2H, d, J=9.0Hz), 8.43 (2H, d, J=9.0Hz), 10.78-11.23 (1H, m).

## 実施例36

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -1-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.26 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.96 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.39 (1H, septet,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 6.96–7.01 (1H, m), 7.13–7.27 (2H, m), 7.69–7.86 (5H, m).

## 5 実施例37

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -1-メチル-3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.26 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.85 (3H, s), 4.21 (3H, s), 4.40 (1H, septet,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.17–7.25 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.70 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ).

## 実施例38

15 N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - [2, 2'] ピピリジン-5-カルボキサミド

20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.17 (6H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 2.88 (3H, s), 4.40–4.49 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.46–7.54 (3H, m), 7.72 (1H, brs), 8.11 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.16 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 9.17 (1H, s), 10.23 (1H, brs), 11.18 (1H, brs).

## 実施例39

25 N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -5-フェニル-2-ピラジンカルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.17 (6H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 2.88 (3H, s), 4.43–4.50 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.4$

Hz), 7.57-7.59 (3H, m), 8.24 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.29 (1H, s), 9.31 (1H, s), 9.33 (1H, s), 10.47 (1H, brs).

#### 実施例40

- 5 6-(2-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-ピリジンカルボキサミド  
 1H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm): 1.26 (6H, d,  $J=7.2$  Hz), 2.95 (3H, s), 4.36-4.42 (1H, m), 7.13-7.33 (4H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.72  
 10 (1H, brd,  $J=2.0$  Hz), 7.88-7.94 (2H, m), 8.35 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 9.16 (1H, brd,  $J=2.0$  Hz).

#### 実施例41

- 15 6-(3-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-ピリジンカルボキサミド  
 1H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm): 1.28 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.97 (3H, s), 4.31-4.47 (1H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.74  
 20 (1H, brd,  $J=2.0$  Hz), 7.80-7.87 (2H, m), 7.95 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.34 (1H, dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz), 9.14 (1H, brd,  $J=2.0$  Hz).

#### 実施例42

- 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-ピリミジンカルボキサミド  
 25 1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.27 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 3.05 (3H, s), 4.30 (1H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.44 (2H, dd,  $J=8.6, 8.6$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.00 (2H, m), 8.19 (1H, s), 9.35 (2H, s), 10.99 (1H, s).

## 実施例 4 3

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -5-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1. 16 (6H, d, J=6. 4Hz), 2. 87 (3H, s), 4. 42-4. 50 (1H, m), 7. 10 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 21 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 50-7. 53 (3H, m), 7. 55 (1H, brs), 8. 47 (2H, d, J=2. 0Hz), 9. 33 (2H, s), 10. 36 (1H, brs), 11. 14 (1H, brs).

## 10 実施例 4 4

5- (4-フルオロフェニル) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -6-メトキシ-2-ピリジンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1. 16 (6H, d, J=6. 8Hz), 2. 88 (3H, s), 4. 11 (3H, s), 4. 47 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 28 (3H, m), 7. 68 (2H, m), 7. 79 (1H, s), 7. 80 (1H, d, J=7. 6Hz), 7. 97 (1H, d, J=7. 6Hz), 10. 04 (1H, s).

## 20 実施例 4 5

6- (4-フルオロフェニル) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3-ピリダジンカルボキサミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1. 16 (6H, d, J=6. 8Hz), 2. 87 (3H, s), 4. 42-4. 50 (1H, m), 7. 09 (1H, brd, J=8. 0Hz), 7. 42-7. 47 (3H, m), 7. 76 (1/2H, brs), 7. 92 (1/2H, brs), 8. 30-8. 34 (3H, m), 8. 48 (1H, d, J=9. 2Hz), 10. 85 (1H, brs), 11. 08 (1/2H, brs), 11. 14 (1/2H, brs).

## 実施例 4 6

N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -5- (6-メトキシ-3-ピリジニル) -2-ピラジンカルボキサミド

- 5 1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1. 16 (6H, d, J=6. 8Hz), 2. 87 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 4. 42-4. 49 (1H, m), 7. 02 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 09 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 82 (1H, brs), 8. 51 (1H, dd, J=8. 0, 2. 4Hz), 9. 07 (1H, s), 9. 28 (1H, s), 9. 33 (1H, s), 10. 44 (1H, brs), 11. 17 (1H, brs).

## 実施例 4 7

2- (4-フルオロフェニル) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -5-ピリミジンカルボキサミド

- 15 1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1. 16 (6H, d, J=6. 4Hz), 2. 88 (3H, s), 4. 41-4. 48 (1H, m), 7. 10 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 22 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 37-7. 41 (2H, m), 7. 71 (1H, brs), 8. 49-8. 52 (2H, m), 9. 32 (2H, s), 10. 37 (1H, brs), 11. 21 (1H, brs).

## 実施例 4 8

1- (4-フルオロフェニル) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -4-ピペリジンカルボキサミド

- 25 1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1. 14 (6H, d, J=6. 6Hz), 1. 65-1. 92 (4H, m), 2. 38-2. 54 (1H, m), 2. 56-2. 74 (2H, m), 2. 85 (3H, s), 3. 58-3. 73 (2H, m), 4. 42 (1H, septet, J=6. 6Hz), 6. 90-7. 16 (6H, m), 7. 53-7. 66 (1H, m), 9. 67 (1H, br. s).

## 実施例 49

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1-フェニル-4-ピペリジんカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1.14 (6H, d, J=6.6Hz), 1.64-1.92 (4H, m), 2.38-2.53 (1H, m), 2.58-2.79 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.69-3.83 (2H, m), 4.42 (1H, septet, J=6.6Hz), 6.68-6.79 (1H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 9.66 (1H, br. s).

10 以下の実施例50～62は、実施例2-(2)で用いたN-イソプロピルメチルアミンを所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例2と同様にして反応を行った。

## 実施例 50

15 2-メチル-N-{1-[6-( {3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-3-ピロリジニル}プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 0.98 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.80-1.92 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=7.2Hz), 3.00 (2H, t, J=7.2Hz), 3.42-3.60 (2H, m), 3.61-3.70 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 6.92-7.10 (2H, m), 7.46 (2H, d, J=8.0Hz), 7.62 (2H, d, J=8.0Hz), 8.04 (1H, s), 9.70 (1H, s).

## 25 実施例 51

N-{2-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1.02-1.18 (1H, m), 1.28-1.42 (2H, m), 1.42-1.58 (2H,

m), 1.58-1.70 (3H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.2Hz), 2.88 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7.2Hz), 3.92-4.04 (1H, m), 6.92-7.10 (2H, m), 7.48 (2H, d, J=8.0Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz), 9.70 (1H, s).

#### 実施例 5 2

N- {2- [エチル (シクロヘキシル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.10-1.24 (4H, m), 1.32-1.50 (2H, m), 1.50-1.70 (3H, m), 1.72-1.86 (4H, m), 2.70 (2H, t, J=7.2Hz), 3.00 (2H, t, J=7.2Hz), 3.44-3.60 (2H, m), 3.82-3.96 (1H, m), 7.30 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=8.0Hz), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz), 7.98 (1H, s), 10.22 (1H, s).

#### 実施例 5 3

N- {2- [メチル (1-メチル-3-ピロリジニル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.70-1.84 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.2Hz), 2.70-2.90 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7.2Hz), 4.78-4.88 (1H, m), 6.92-7.08 (2H, m), 7.42-7.72 (5H, m), 9.70 (1H, s).

#### 実施例 5 4

N- {2- [メチル (1-メチル-4-ピペリジニル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド



1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.94-2.10 (2H, m), 2.20-2.34 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.2Hz), 3.76 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7.2Hz), 3.08 (3H, s), 3.08-3.14 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.32-4.42 (1H, m), 7.34 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=8.0Hz), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz), 7.98 (1H, s), 10.22 (1H, s).

## 実施例55

N- {2- [シクロプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.66 (2H, s), 0.84 (2H, s), 2.54-2.70 (2H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.00 (3H, s), 6.94-7.10 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=8.0Hz), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz), 7.8 (1H, s).

## 実施例56

N- {2- [シクロブチル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.52-1.70 (2H, m), 2.02-2.24 (4H, m), 2.60 (2H, t, J=7.2Hz), 2.96 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7.2Hz), 4.52-4.70 (1H, m), 6.90-7.10 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=8.0Hz), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz), 9.60-9.78 (1H, m).

## 25 実施例57

N- {2- [シクロペンチル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.60-2.00 (8H, m), 2.66 (2H, t, J=7.2Hz), 2.98 (3H, s),

3. 10 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4. 42-4. 58 (1H, m), 6. 92-7. 02 (1H, m), 7. 08-7. 16 (1H, m), 7. 44 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7. 50-7. 68 (3H, m).

#### 実施例 58

- 5 N- {2- [ (1-アセチル-3-ピロリジニル) (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2. 00 (3H, s), 2. 10-2. 24 (2H, m), 2. 62 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3. 00 (3H, s), 3. 04 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3. 30-3. 60 (2H, m), 3. 62-3. 80 (2H, m), 4. 72-4. 86 (1H, m), 6. 96-7. 00 (1H, m), 7. 08-7. 16 (1H, m), 7. 40 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7. 50-7. 62 (3H, m).

#### 実施例 59

- 15 N- {2- [メチル (テトラヒドロ-3-フラニル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 87-1. 95 (1H, m), 2. 12-2. 21 (1H, m), 2. 63 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2. 99 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3. 25-3. 35 (1H, m), 3. 61 (1H, q,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3. 70-3. 75 (1H, m), 3. 90-3. 98 (1H, m), 4. 90-4. 98 (1H, m), 6. 92-7. 05 (2H, m), 7. 60-7. 70 (1H, m), 7. 47 (2H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7. 63 (2H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9. 71 (1H, s).

#### 実施例 60

N- {2- [ (1-イソブチリル-3-ピロリジニル) (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.00 (6H, d,  $J=6.8$ Hz), 2.00-2.20 (2H, m), 2.63 (2H, t,  $J=7.2$ Hz), 2.63-2.75 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.98 (2H, t,  $J=7.2$ Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 3.42-3.80 (3H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.48 (2H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.63 (3H, d,  $J=8.0$ Hz), 9.74 (1H, s).

#### 実施例61

10 N- {2- [メチル (1-メチル-3-オキソ-3-ピロリジニル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.98-2.10 (1H, m), 2.20-2.34 (1H, m), 2.62 (2H, t,  $J=7.2$ Hz), 2.77 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.00 (2H, t,  $J=7.2$ Hz), 3.26-3.40 (2H, m), 4.98-5.08 (1H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.0$ Hz), 9.70 (1H, brs).

#### 実施例62

20 N- {2- [メチル (1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジニル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm) : 2.52-2.62 (1H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.2$ Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.10 (2H, t,  $J=7.2$ Hz), 3.50-3.58 (1H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.16 (1H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.62 (1H, brs).

以下の実施例63~64は、実施例2-(2)で用いたN-イソプロピルメチ

ルアミン、実施例 2 - (3) で用いた 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピオン酸を、それぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 2 と同様にして反応を行った。

#### 実施例 6 3

- 5 N - { 2 - [ 1 - アセチル - 3 - ピロリジニル (メチル) アミノ ] - 1 H - ベン  
ズイミダゾール - 6 - イル } - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ピリジンカ  
ルボキサミド

1 H - NMR ( 4 0 0 MHz, DMSO - d 6,  $\delta$  ppm ) : 1. 9 6 ( 3 H, s ), 2. 0 0 - 2. 2 0 ( 2 H, m ), 3. 0 0 ( 3 H, s ), 3. 2 0 - 3.  
10 7 4 ( 4 H, m ), 4. 7 8 - 4. 9 8 ( 1 H, m ), 7. 1 2 ( 1 H, d, J = 8. 0 Hz ), 7. 3 4 - 7. 4 6 ( 3 H, m ), 7. 8 2 - 7. 9 6 ( 3 H, m ), 8. 2 0 ( 1 H, d, J = 8. 0 Hz ), 8. 3 0 ( 1 H, d, J = 6. 0 Hz ), 9. 0 0 ( 1 H, s ), 10. 4 2 ( 1 H, s ).

#### 実施例 6 4

- 15 N - { 2 - [ 1 - アセチル - 3 - ピロリジニル (メチル) アミノ ] - 1 H - ベン  
ズイミダゾール - 6 - イル } - 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ピラジニカ  
ルボキサミド

1 H - NMR ( 4 0 0 MHz, DMSO - d 6,  $\delta$  ppm ) : 2. 0 0 ( 3 H, s ), 2. 0 0 - 2. 3 6 ( 2 H, m ), 3. 1 0 ( 3 H, s ), 3. 2 0 - 3.  
20 8 6 ( 4 H, m ), 4. 6 0 - 4. 8 4 ( 1 H, m ), 7. 3 0 - 7. 5 0 ( 3 H, m ), 7. 7 4 ( 1 H, d, J = 8. 0 Hz ), 8. 1 8 ( 1 H, s ), 8. 2 8 - 8. 3 8 ( 2 H, m ), 9. 3 0 ( 1 H, s ), 9. 3 6 ( 1 H, s ).

以下の実施例 6 5 ~ 8 7 は、実施例 1 - ( 1 ) で用いた 2 - クロロ - 6 - ニトロベンズイミダゾールを 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - ベンズイ  
25 ミダゾールに、N - イソプロピルメチルアミンを所望の化合物に対応する原料にそれぞれ替え、また実施例 1 - ( 2 ) で用いた 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピオン酸を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 1 と同様にして反応を行った。

#### 実施例 6 5

N- {2- [エチル (メチル) アミノ] -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1. 14 (3H, t, J=7. 2Hz), 2. 66 (2H, t, J=7. 3Hz), 2. 86 (3  
5 H, s), 3. 01 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 22 (2H, q, J=7. 2Hz), 3. 52 (3H, s), 7. 04 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 25 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 49 (2H, d, J=7. 9Hz), 7. 64 (2H, d, J=7. 9Hz), 7. 76 (1H, s).

#### 実施例 66

10 N- [2- (ジメチルアミノ) -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 2. 66 (2H, t, J=7. 5Hz), 2. 87 (6H, s), 3. 01 (2H, t, J=7. 5Hz), 3. 54 (3H, s), 7. 04 (1H, d, J=8. 4Hz), 7.  
15 25 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 49 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 64 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 74 (1H, s), 9. 86 (1H, s).

#### 実施例 67

20 N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1. 28 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 73 (2H, t, J=7. 6Hz), 3. 02 (2H, t, J=7. 6Hz), 3. 06 (3H, s), 3. 69 (3H, s), 4.  
25 14 (1H, m), 7. 36 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 42 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 50 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 64 (2H, d, J=8. 0Hz), 8. 03 (1H, s), 10. 41 (1H, s).

#### 実施例 68

N- [1-メチル-2- (1-ピロリジニル) -1H-ベンズイミダゾール-6

ーイル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.00 (4H, m),  
 2.69 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13 (2H, t, J=7.5Hz)  
 ), 3.62 (7H, brs), 6.73 (1H, brd, J=8.6Hz),  
 5 7.34 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=7.9Hz), 7.82 (1  
 H, s),

実施例69

N - {2 - [メチル (プロピル) アミノ] - 1 - メチル 1H-ベンズイミダゾー  
 ル - 6 - イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

10 1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.87 (3H,  
 t, J=7.4Hz), 1.59 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.8  
 6 (3H, s), 3.01 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13 (2H, t,  
 J=7.5Hz), 3.53 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.5H  
 z), 7.23 (1H, d, J=8.5Hz), 7.48 (2H, d, J=8.  
 15 2Hz), 7.64 (2H, d, J=8.2Hz), 7.74 (1H, s), 9.  
 85 (1H, s).

実施例70

N - [1 - メチル - 2 - (1 - ピロリジニル) - 1H-ベンズイミダゾール - 6  
 - イル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アセトアミド

20 1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.87 (4H,  
 m), 3.53 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.80 (2H, s),  
 7.10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.19 (3H, m), 7.69 (3  
 H, m), 10.03 (1H, s).

実施例71

25 N - [1 - メチル - 2 - (1 - ピペリジニル) - 1H-ベンズイミダゾール - 6  
 - イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.57 - 1.87 (  
 6H, m), 2.69 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13 (2H, t, J  
 =7.5Hz), 3.16 - 3.22 (4H, m), 3.56 (3H, s), 6.

7.6 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz),  
7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (1H, br. s), 7.54  
(2H, d, J=8.4 Hz), 7.90 (1H, br. s).

#### 実施例 7 2

- 5 N- [2- (1-アゼパニル) -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル] -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.64-1.92 (8H, m), 2.68 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.12 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.46-3.58 (4H, m), 3.58 (3H, s), 6.69-6.85 (1H, m), 7.30-7.42 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, br. s), 7.54 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.84 (1H, br. s).

#### 実施例 7 3

- 15 N- (2- {3- [アセチル (メチル) アミノ] -1-ピロリジニル} -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.01 (5H, m), 2.66 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.78 (6/5H, s), 2.93 (9/5H, s), 3.01 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.55 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.62 (2/5H, m), 5.14 (3/5H, m), 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.72 (1H, br. s), 9.84 (1H, s).

#### 実施例 7 4

- 25 N- (2- {3- [イソブチリル (メチル) アミノ] -1-ピロリジニル} -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.02 (6H, d, J=4.0 Hz), 2.10 (3H, m), 2.66 (2H, t, J=7.

5 Hz), 2.79 (1.2H, s), 2.85 (1H, m), 2.98 (1.8H, s), 3.01 (2H, t, J=7.5Hz), 3.59 (3H, s), 3.54 (4H, m), 4.78 (2/5H, m), 5.15 (3/5H, m), 7.00 (1H, brd, J=8.5Hz), 7.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.2Hz), 7.64 (2H, d, J=8.2Hz), 7.71 (1H, brs), 9.83 (1H, s).

#### 実施例 75

N-(2-{3-[メタンスルホニル(メチル)アミノ]-1-ピロリジニル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)-3-[4-(トリフル  
 10 オロメチル)フェニル]プロパンアミド塩酸塩

実施例 2 に準じて反応を行い、得られた生成物を 4N 塩酸-酢酸エチルで処理し、表題化合物を得た。

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 2.20 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.5Hz), 2.82 (3H, s), 3.0  
 15 0 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.86 (4H, m), 4.55 (1H, m), 7.33 (1H, brd, J=8.6Hz), 7.38 (1H, d, J=8.6Hz), 7.50 (2H, d, J=8.1Hz), 7.64 (2H, d, J=8.1Hz), 8.00 (1H, brs), 10.40 (1H, brs).

#### 20 実施例 76

N-{2-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイ  
ミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ  
ンアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 1.04-1.6  
 25 9 (6H, m), 1.69-1.80 (4H, m), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 2.76 (3H, s), 3.01 (2H, t, J=7.5Hz), 3.51 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.40 (2H, d, J=8.4Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.64 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, s), 9.85 (1H, s).



## 実施例 77

N-[1-メチル-2-(1-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-(4-プロモフェニル)プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1.89 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.89 (2H, t, J=7.6Hz), 3.52 (4H, m), 3.58 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (2H, d, J=8.4Hz), 7.66 (1H, s), 9.78 (1H, s).

## 10 実施例 78

N-[1-メチル-2-(1-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1.90 (4H, m), 3.57 (4H, m), 3.65 (3H, s), 7.22 (1H, d, J=8.4Hz), 7.44 (3H, m), 7.94 (1H, d, J=1.8Hz), 8.33 (2H, m), 9.32 (1H, d, J=1.5Hz), 9.34 (1H, d, J=1.5Hz), 10.56 (1H, s).

## 実施例 79

N-[1-メチル-2-(1-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm) : 1.89 (4H, m), 3.53 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.69 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.12 (2H, m), 7.36 (2H, d, J=9.0Hz), 7.67 (1H, s), 9.96 (1H, s).

## 25 実施例 80

N-{2-[2-メチル-1-ピロジニル]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, CDCl3,  $\delta$  ppm) : 1.23 (3H, d,

$J=5.6\text{ Hz}$ ), 1.58–1.68 (1H, m), 1.95–2.04 (1H, m), 2.15–2.24 (1H, m), 2.68 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.13 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.35–3.39 (1H, m), 3.48 (3/5H, s), 3.58 (12/5H, s), 3.73–3.79 (1H, m), 4.19–4.28 (1H, m), 6.70 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.34–7.37 (3H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

## 実施例 8 1

N-[1-メチル-2-(1-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 2.44 (2H, dt,  $J_1=J_2=7.6\text{ Hz}$ ), 2.68 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.13 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.48 (3/2H, s), 3.51 (3/2H, s), 4.24 (4H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, brs), 7.34 (3H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ).

## 実施例 8 2

N-{2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.93–2.39 (5H, m), 2.71 (2H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 2.80–2.91 (3H, m), 3.15 (2H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 3.27–4.32 (8H, m), 6.72–6.87 (1H, m), 7.25–7.38 (1H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.40–7.52 (1H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, br. s).

## 実施例 8 3

N-{2-[1-イソブチリル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1-メ

チル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.00-1.16 (6H, m), 1.90-2.39 (2H, m), 2.46-2.76 (3H, m),  
 5 ) , 2.79-2.92 (3H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.33-4.18 (8H, m), 6.74-6.84 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.4Hz), 7.41-7.53 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.94 (1H, br. s).  
 実施例84

10 N-(2-{3-[メタンスルホニル(メチル)アミノ]-1-ピロリジニル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-[4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] アセトアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.08 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.51-3.71 (4  
 15 H, m), 3.61 (3H, s), 4.48 (1H, m), 4.81 (2H, s), 7.17 (4H, m), 7.70 (3H, m), 10.06 (1H, s).  
 実施例85

20 N-(2-{3-[アセチル(メチル)アミノ]-1-ピロリジニル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-[4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] アセトアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 2.05 (5H, m), 2.79 (1.2H, s), 2.93 (1.8H, s), 3.56 (4H, m), 3.61 (3H, s), 4.62 (0.4H, m), 4.81 (2H, s),  
 25 5.12 (0.6H, m), 7.16 (4H, m), 7.70 (3H, m), 10.06 (1H, s).

実施例86

N-{2-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, CHCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.70-1.88 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.43-2.61 (1H, m), 2.70 (2H, t, J=7.5Hz), 3.12 (2H, t, J=7.5Hz), 3.49 (3H, s), 3.45-3.78 (6H, m), 6.72-6.82 (1H, m), 7.23-7.65 (6H, m), 7.68 (1H, br. s).

#### 実施例 87

5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-ピリミジンカルボ

#### 10 キサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.18 (6H, d, J=6.6Hz), 2.76 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.82 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=8.5Hz), 7.41-7.49 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz), 8.00 (3H, m), 9.34 (2H, s), 10.69 (1H, s).

以下の実施例 88~89は、実施例 3-(3) で用いた 4-(4-フルオロフェニル) ピペリジン塩酸塩を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 3 と同様にして反応を行った。

#### 実施例 88

#### 20 1-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-4-ピペラジンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1.17 (6H, d, J=6.6Hz), 2.88 (3H, s), 3.12 (4H, br. t, J=4.8Hz), 3.67 (4H, br. t, J=4.8Hz), 4.41 (1H, septet, J=6.6Hz), 6.80-7.02 (5H, m), 7.04-7.14 (1H, m), 7.21-7.44 (1H, m).

#### 実施例 89

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1-フェニル-4-ピペラジンカルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.14 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.83 (3H, s), 3.21 (4H, br. t,  $J=4.8$  Hz), 3.68 (4H, br. t,  $J=4.8$  Hz), 4.38 (1H, septet,  $J=6.6$  Hz), 6.77–7.01 (5H, m), 7.03–7.12 (1H, m), 7.20–7.43 (1H, m).

### 試験例

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明される。

#### 10 薬理試験例 1 (MCH結合阻害試験)

ヒトMCH-1RをコードするcDNA配列 [フェブス・レターズ (FEBS Letters)、398巻、253頁 (1996年)、バイオキミカ・エト・ビオフィジカ・アクタ (Biochimica et Biophysica Acta)、1401巻、216頁 (1998年)] を、プラスミドベクター pEF/mic/cyto (インビトロジェン社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをリポフェクトアミン・プラス試薬 (ライフ・テクノロジー社製) を用いて宿主細胞CHO-K1 (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、MCH-1R発現細胞を得た。

このMCH-1Rを発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び50 pMの [ $^{125}\text{I}$ ] MCH (NEN社製) とともに、アッセイ緩衝液 (10 mM 塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸、0.01% バシトラシン及び0.2% ウシ血清アルブミンを含む50 mM Tris緩衝液、pH 7.4) 中で25℃、1時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/C (ワットマン社製) にて濾過した。グラスフィルターを10 mM 塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸及び0.04% Tween-20を含む50 mM Tris緩衝液、pH 7.4にて洗浄後、グラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は1  $\mu\text{M}$  ヒトMCH存在下で測定し、特異的 [ $^{125}\text{I}$ ] MCH結合に対する被検化合物の50%阻害濃度 ( $\text{IC}_{50}$  値) を求めた。その結果を表1に示す。

表 1. MCH結合に対する50%阻害濃度

| 被試験化合物 | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 実施例 1  | 5.8                   |
| 実施例 17 | 6.2                   |
| 実施例 24 | 3.3                   |
| 実施例 34 | 8.8                   |

上記のとおり本発明の化合物は、MCH-1Rに対するMCHの結合を強力に阻害し、MCH-1R拮抗剤として作用する。

#### 5 薬理試験例2 (MCHにより誘発される摂食行動に対する拮抗試験)

ケタミン・キシラジン麻酔下(7.4および11mg/kg腹腔内単回投与)、雄性SDラット(9-12週令)の第3脳室に脳定位固定的に慢性ガイドカニューレ(26ゲージ)を挿入、歯科用レジンで固定した。ガイドカニューレの先端の位置はbregmaより後方2.2mm、正中線上、頭蓋表面より深さ8mmとした。2週間の回復期間をおいた後、ラットに高脂肪食を約4時間与えて飽食させた。その後、マイクロシリンジに接続した内針(33ゲージ)をガイドカニューレに挿入し、メラニン凝集ホルモン(MCH、5μg/1μL/head、人工脳脊髄液に溶解)を第3脳室内に投与した。実施例24の化合物(10又は30mg/kg)を、MCH投与の1時間前に0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して経口投与した。引き続きラットに高脂肪食を与え、MCH投与後2時間の摂餌量を測定した。

図1は、高脂肪食で飽食させたラットに本発明の化合物を経口投与し、その1時間後にMCHを脳室内投与した後、2時間のラットの摂餌量を示した図である。即ち、1)実施例24の化合物を投与しない場合、2)実施例24の化合物を10mg/kg投与した場合、3)実施例24の化合物を30mg/kg投与した場合、の各々について、2時間あたりのラットの摂食量(g)を示す。

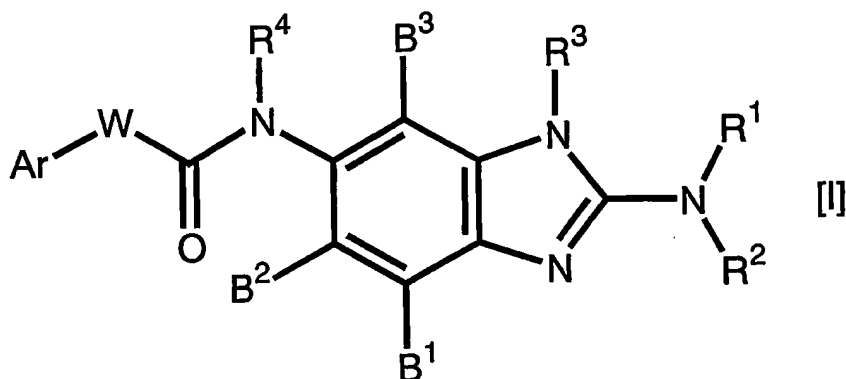
図1に示すとおり、本発明の化合物は、第3脳室内に投与したMCHによる摂食量の増加を用量依存的かつ有意に抑制した。尚、MCH及び本発明の化合物の代わりに人工脳脊髄液(aCSF)のみ投与した場合を対照(リファレンス)とした。

## 産業上の利用可能性

- 本発明の化合物は、MCH-1R拮抗作用を有しており、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、
- 5 電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治
- 10 療剤として、特に肥満症の予防薬又は治療薬として有用である。

# 請求の範囲

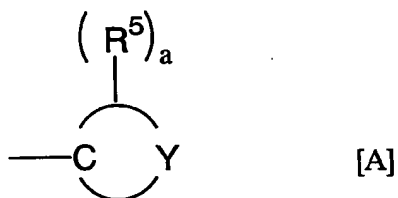
## 1. 一般式 [I]



- [式中、 $B^1$ 、 $B^2$ 及び $B^3$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、  
5 低級アルキル基又は低級アルキルオキシ基を表し；

$R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 式 [A]

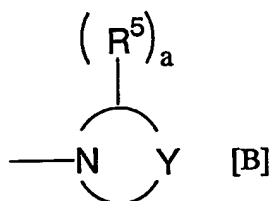


- 10 (式中、 $R^5$ は、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を表すか、2つの  
 $R^5$ が一緒になってオキソ基を形成する。Yは、 $-CH_2-$ 、 $-NR^6-$ 又は $-O-$   
を表す。 $R^6$ は、水素原子、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、  
低級アルキルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルス  
ルホニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アル  
15 キルカルバモイル基からなる群から選択される置換基を表す。aは、0～4の整  
数を表す。) で表される3～10員の脂肪族環式基、

3) グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基若しくは式 [A] で表さ  
れる3～10員の脂肪族環式基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、又  
は



$R^1$  及び  $R^2$  が一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに式 [B]



(式中、 $R^5$ 、Y 及び a は、前記に同じである。) で表される 3～10 員の脂肪族含窒素複素環基を形成し、

- 5        但し、 $R^1$  及び  $R^2$  が同時に水素原子となることはなく、  
 $R^3$  は、水素原子又はグループ  $\alpha$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、  
 $R^4$  は、水素原子又は低級アルキル基を表し、  
W は、2 価の基であって、
- 10        1) 結合手、  
2) 1 又は 2 環性の 3～8 員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、  
3) 1 又は 2 環性の 3～8 員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、又は  
4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数 2～4 のアルキレン基若しくはアルケニレン基を表し；
- 15        Ar は、グループ  $\beta$  からなる群から選択される 1 種若しくは 2 種以上の置換基を有していてもよい、1 又は 2 環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基を表す；  
〔グループ  $\alpha$ 〕  
ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキル  
20        アミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル) アミノ基、(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アル  
25        キルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、

- (モノ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基。

[グループβ]

- 10 ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル) アミノ基、(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基、及びグループαからなる群から選択される置換基を有していてもよい5又は6員の脂肪族炭素環基若しくは複素環基。

[グループγ]

- 25 低級アルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基及び低級アルキルオキシカルボニル基。]

で表されるベンズイミダゾール誘導体又はその薬学上許容される塩を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

2.  $R^1$ が、メチル基である請求の範囲第1項に記載のメラニン凝集ホル

モン受容体拮抗剤。

3.  $R^2$ が、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、N-メチルピロリジン-3-イル基、N-アセチルピロリジン-3-イル基、N-メチルピペリジン-4-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、1-メタンスルホニルピロリジン-3-イル基及び  
5 1-(イソプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル基からなる群から選択される基である請求の範囲第2項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

4.  $B^1$ 、 $B^2$ 及び $B^3$ が、いずれも水素原子である請求の範囲第1項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

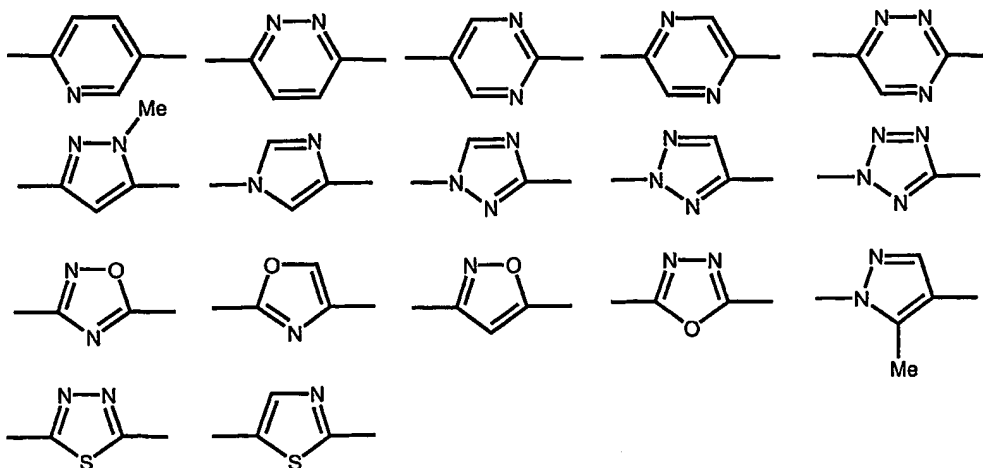
- 10 5.  $R^3$ が、水素原子又はメチル基である請求の範囲第1項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

6.  $R^4$ が、水素原子又はメチル基である請求の範囲第1項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

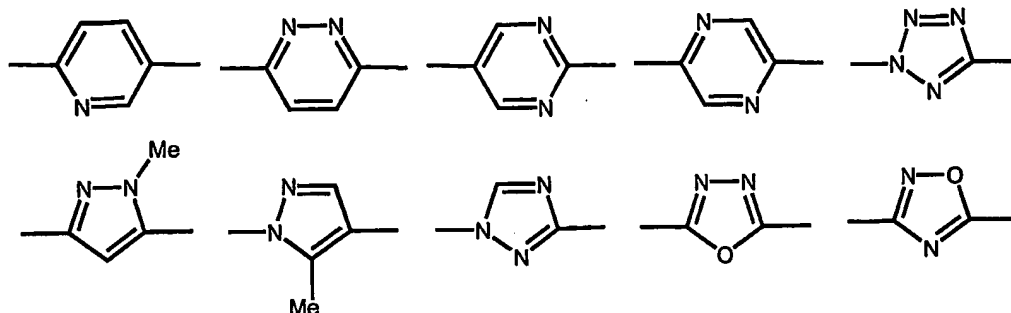
7.  $W$ が、1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、1  
15 又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、及び主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基からなる群から選択されるものである請求の範囲第1項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

8.  $W$ が、1又は2環性の3～8員の芳香族含窒素複素環基である請求の範囲第7項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

- 20 9.  $W$ が、下記の群からなる置換基から選択されるものである請求の範囲第8項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。



10. Wが、下記の群からなる置換基から選択されるものである請求の範囲第8項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

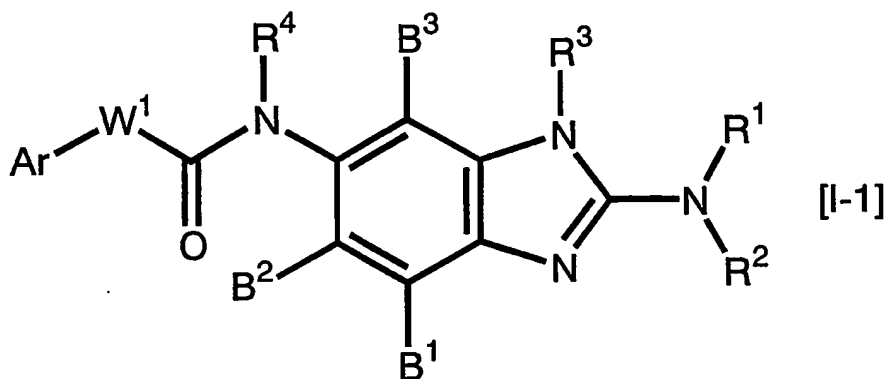


11. Arが、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-(ピペリジン-1-イル)フェニル基、4-(モルホリン-1-イル)フェニル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピリジニル基、(2-トリフルオロメチル)-5-ピリジニル基、(3-トリフルオロメチル)-6-ピリジニル基、2-ピラジニル基及び3-ピリダジニル基からなる群から選択される基である請求の範囲第1に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

12. 請求の範囲第1項に記載の剤を有効成分とする肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎及び肝硬変に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤。

13. 肥満症の予防剤又は治療剤である請求の範囲第12項に記載の予防剤又は治療剤。

14. 一般式 [I-1]



5 [式中、W<sup>1</sup>は、2価の基であって、

- 1) 結合手、
- 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、又は、
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4の

10 アルキレン基若しくはアルケニレン基を表し、

B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びArは、請求の範囲第1項に記載のものと同義である。] で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

15 15. R<sup>1</sup>がメチル基である請求の範囲第14項に記載の化合物。

16. R<sup>2</sup>が、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、N-メチルピロリジン-3-イル基、N-アセチルピロリジン-3-イル基、N-メチルペリジン-4-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、1-メタンスルホニルピロリジン-3-イル基及び1-(イソプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル基からなる群から選択される基である請求の範囲第15項に記載の化合物。

20 17. B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>及びB<sup>3</sup>が、いずれも水素原子である請求の範囲第14項に記載の化合物。

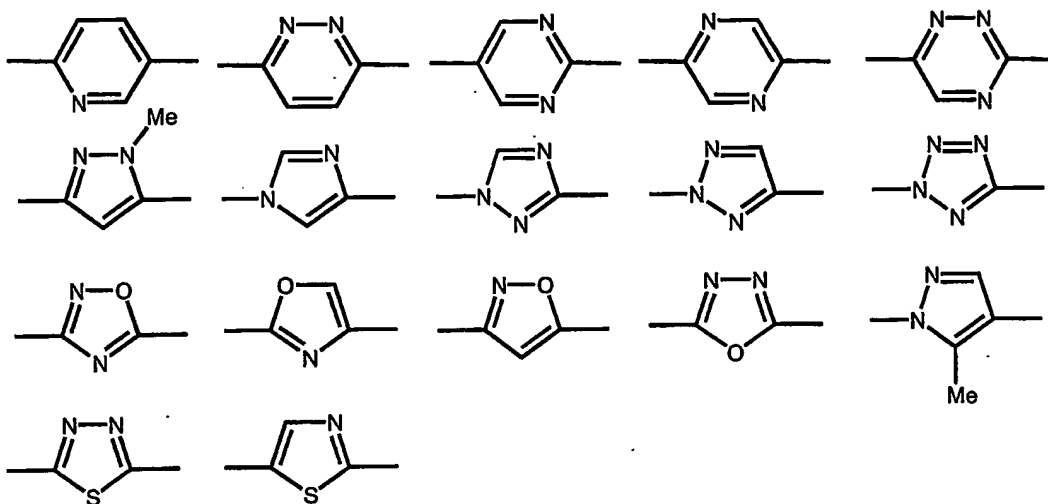
18. R<sup>3</sup>が、水素原子又はメチル基である請求の範囲第14項に記載の化合物。

19.  $R^4$ が、水素原子又はメチル基である請求の範囲第14項に記載の化合物。

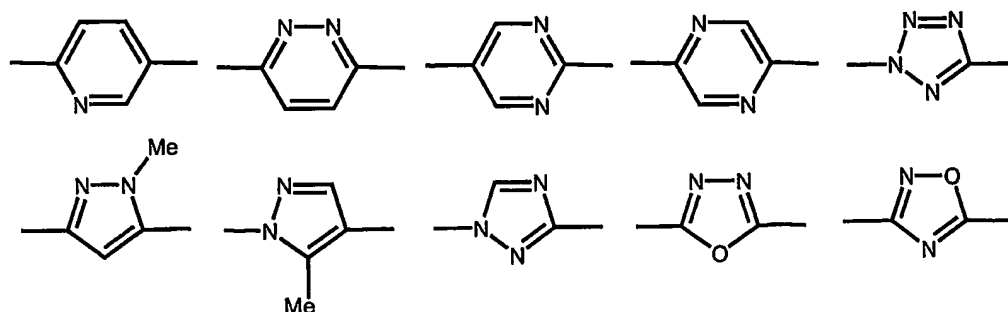
20.  $W^1$ が、1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、  
1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、及び主鎖中の炭素原子が酸素原子に  
5 置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基からなる群から選択されるものである請求の範囲第14項に記載の化合物。

21.  $W^1$ が、1又は2環性の3～8員の芳香族含窒素複素環基である請求の範囲第20項に記載の化合物。

22.  $W^1$ が、下記の群からなる置換基から選択されるものである請求の  
10 範囲第21項に記載の化合物。



23.  $W^1$ が、下記の群からなる置換基から選択されるものである請求の  
範囲第21項に記載の化合物。



15 24.  $Ar$ が、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリ

リフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシ  
 フェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシ  
 フェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、  
 4-クロロフェニル基、4-(ピペリジン-1-イル)フェニル基、4-(モル  
 5 ホリン-1-イル)フェニル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フル  
 オロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシ  
 ピリジン-6-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピリジニル基、(2-トリフ  
 ルオロメチル)-5-ピリジニル基、(3-トリフルオロメチル)-6-ピリジ  
 ニル基、2-ピラジニル基及び3-ピリダジニル基からなる群から選択される基  
 10 である請求の範囲第14項に記載の化合物。

25. 一般式 [I-1] で表される化合物が、

- ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン  
ズイミダゾール-6-イル}-2-ピリジンカルボキサミド、
- ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン  
15 ズイミダゾール-6-イル}-2-ピラジニカルボキサミド、
- ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-  
N-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサ  
ジアゾール-3-カルボキサミド、
- ・ 3-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン  
20 ズイミダゾール-6-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
- ・ 6-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン  
ズイミダゾール-6-イル}-3-ピリジンカルボキサミド、
- ・ N-{2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミ  
ダゾール-6-イル}-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド、
- 25 ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-  
5-フェニル-2-ピラジニカルボキサミド、
- ・ N-{2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミ  
ダゾール-6-イル}-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジニカルボキサミド、
- ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン

ズイミダゾール-6-イル}-2-ピリミジンカルボキサミド、

・ 6-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-ピリダジンカルボキサミド、

5   ・ 2-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-ピリミジンカルボキサミド、

・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

10   ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

15   ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

20   ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-テトラゾール-2-カルボキサミド、

・ 6-(3-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-ピリジンカルボキサミド、

・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド、

25   ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-ピリミジンカルボキサミド、又は

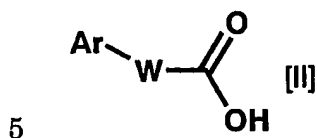
・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-フェニル-3-ピリジンカルボキサミドである請求の範囲第1



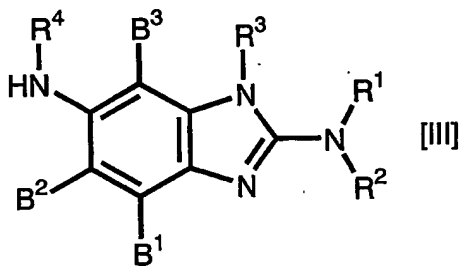
4項に記載の化合物。

26. 請求の範囲第14項に記載の化合物及び医薬上許容される担体を含む有する医薬組成物。

27. 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、一般式 [I I]

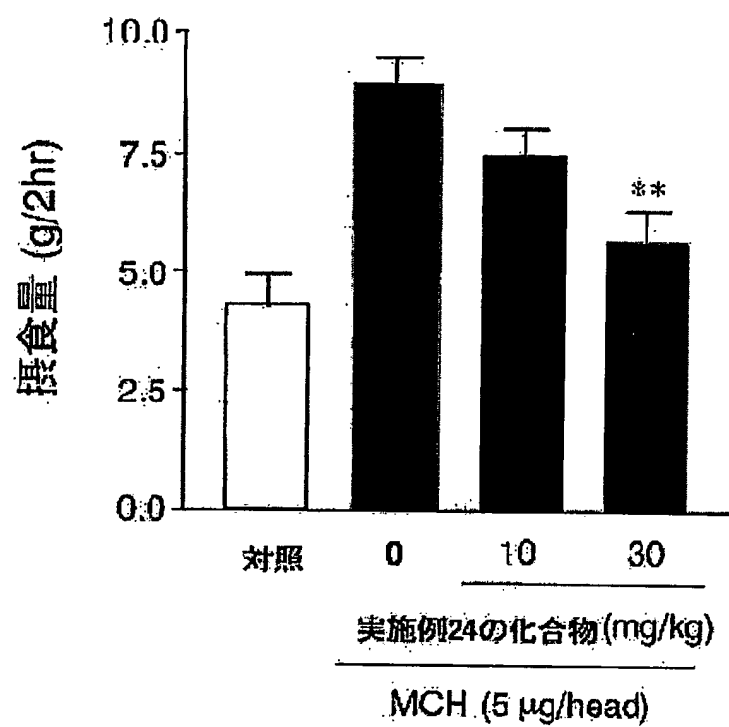


[式中、Ar及びWは、請求の範囲第1項に記載のものと同義である。] で表される化合物と一般式 [I I I]



10 [式中、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、請求の範囲第1項に記載のものと同義である。] で表される化合物とを縮合する工程、を包含する方法。

第1図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/09610

|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl <sup>7</sup> C07D235/30, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/444,<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl <sup>7</sup> C07D235/30, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/444,<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CAPLus (STN), REGISTRY (STN), CAOLD (STN)   |   |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |   |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.   |
| P, A  | WO 03/15769 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH.),<br>27 February, 2003 (27.02.03),<br>Beispiel 17<br>& DE 10139416 A1  | 1-27  |
| P, A  | WO 03/45313 A2 (MERCK & CO. INC.),<br>05 June, 2003 (05.06.03),<br>Example 269<br>(Family: none)  | 1-27  |
| A   | WO 93/03714 A2 (JOHN CO.),<br>04 March, 1993 (04.03.93),<br>Table 2, Compound Name 7<br>& AU 9224075 B & EP 600973 A1<br>& JP 6-510760 A & AU 9530614 B<br>& AU 9530615 B & AU 664710 B | 1-27  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.  |   |   |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |   |   |
| Date of the actual completion of the international search<br>04 September, 2003 (04.09.03)  |   | Date of mailing of the international search report<br>16 September, 2003 (16.09.03) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office  |   | Authorized officer  |
| Facsimile No.   |   | Telephone No.   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09610

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A         | WO 02/28835 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.),<br>11 April, 2002 (11.04.02),<br>Example 266<br>& AU 2001/92315 B & EP 1326835 A1     | 1-27                  |
| A         | JP 2001-139574 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.),<br>22 May, 2001 (22.05.01),<br>Example 5<br>(Family: none)                          | 1-27                  |
| P,A       | EP 1256578 A1 (PFIZER PROD. INC.),<br>13 November, 2002 (13.11.02),<br>Claim 11<br>& CA 2385692 A & JP 2002-338556 A<br>& US 2003/78252 A | 1-27                  |
| P,A       | US 2002/107195 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.),<br>08 August, 2002 (08.08.02),<br>Examples 13, 19, 20, 21<br>(Family: none)                 | 1-27                  |
| P,A       | JP 2003-064056 A (SANKYO CO., LTD.),<br>05 March, 2003 (05.03.03),<br>Example 45<br>(Family: none)  | 1-27                  |
| P,A       | WO 02/60374 A2 (INSIGHT STRATEGY & MARKETING LTD.),<br>08 August, 2002 (08.08.02),<br>Appendix A, Compound 7<br>(Family: none)            | 1-27                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09610

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/454, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/55, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, P61P15/00, P61P15/06, P61P15/08, A61P17/00, A61P19/06, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P25/36, A61P35/00, A61P43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/454, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/55, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, P61P15/00, P61P15/06, P61P15/08, A61P17/00, A61P19/06, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P25/36, A61P35/00, A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D235/30, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/55, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D235/30, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/55, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| PA              | WO 03/15769 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 2003.02.27<br>Beispiel 17 & DE 10139416 A1   | 1-27             |
| PA              | WO 03/45313 A2 (MERCK & CO. INC.) 2003.06.05 Ex. 269 (ファミリーなし)  | 1-27             |
| A               | WO 93/03714 A2 (JOHN COMPANY) 1993.03.04 TABLE2, COMPOUND N<br>AME 7. & AU 9224075 B & EP 600973 A1 & JP 6-510760 A & AU 95<br>30614 B & AU 9530615 B & AU 664710 B | 1-27             |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.09.03

国際調査報告の発送日

16.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保元浩

4C 3336



電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                  |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| A                     | WO 02/28835 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2002.04.1<br>1 Example 266 & AU 2001/92315 B & EP 1326835 A1 | 1-27             |
| A                     | JP 2001-139574 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2001.0<br>5.22 実施例 5 (ファミリーなし)                             | 1-27             |
| PA                    | EP 1256578 A1 (PFIZER PROD. INC.) 2002.11.13 Claim 11 & CA<br>2385692 A & JP 2002-338556 A & US 2003/78252 A   | 1-27             |
| PA                    | US 2002/107195 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2002.08.<br>08 Example 13, 19, 20, 21 (ファミリーなし)             | 1-27             |
| PA                    | JP 2003-064056 A (SANKYO CO., LTD) 2003.03.05 実施例 4 5<br>(ファミリーなし)   | 1-27             |
| PA                    | WO 02/60374 A2 (INSIGHT STRATEGY & MARKETING LTD) 2002.08.0<br>8 APPENDIX A, Compound 7 (ファミリーなし)              | 1-27             |

発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） 続き

A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/06, A61P15/08, A61P17/00, A61P19/06, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P25/36, A61P35/00, A61P43/00

調査を行った分野 続き

A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/06, A61P15/08, A61P17/00, A61P19/06, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P25/36, A61P35/00, A61P43/00